

**Aus dem Institut für Klinische Radiologie  
der Ludwig-Maximilians-Universität München  
Direktor: Prof. Dr. med. Dr. h. c. Maximilian Reiser, FACR, FRCR**

**DER ZEREBRALE BLUTFLUSS IM ALTERSVERLAUF  
– EINE UNTERSUCHUNG MITTELS MAGNETRESONANZTOMOGRAPHIE**

Dissertation  
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin  
an der Medizinischen Fakultät der  
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von  
Eva Christina Eisert  
aus Göppingen

2015

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Universität München

Berichterstatlerin: Prof. Dr. med. Birgit Ertl- Wagner

Mitberichterstatler: Priv. Doz. Dr. Gunther Fesl

Priv. Doz. Dr. Axel Rominger

Mitbetreuung durch die Prof. Dr. med. Inga Koerte  
promovierte Mitarbeiterin:

Dekan: Prof. Dr. med. dent. Reinhard Hickel

Tag der mündlichen Prüfung: 10.12.2015

Meinem Vater gewidmet

# Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Einleitung.....</b>	<b>1</b>
1.1	Hirnvolumen .....	1
1.1.1	Methoden der Volumetrie .....	1
1.1.2	Forschungsstand der Hirnvolumetrie .....	1
1.2	Zerebraler Blutfluss .....	2
1.2.1	Gefäßanatomie .....	2
1.2.2	Der totale zerebrale Blutfluss.....	4
1.3	Klinische Relevanz des totalen zerebralen Blutflusses.....	8
1.4	Grundlagen der Magnetresonanztomographie .....	9
1.5	Morphologische Sequenz- MPRAGE .....	10
1.6	Phasenkontrast-MR-Angiographie .....	12
1.7	Ziele der Arbeit.....	16
<b>2</b>	<b>Probanden und Methoden.....</b>	<b>17</b>
2.1	Rekrutierung der Probanden.....	17
2.2	Datenakquisition.....	18
2.2.1	Untersuchungsprotokoll .....	18
2.2.2	Magnetresonanztomographie .....	20
2.3	Datenanalyse .....	23
2.3.1	Bestimmung des totalen zerebralen Blutfluss.....	24
2.3.2	Quantitative Bestimmung des Hirnvolumens .....	28
2.4	Normalisierter zerebraler Blutfluss .....	32
2.5	Statistische Auswertung .....	34
<b>3</b>	<b>Ergebnisse.....</b>	<b>35</b>
3.1	Flusswerte .....	35
3.1.1	Aa. carotides internae .....	35
3.1.2	Aa. vertebrales .....	39
3.1.3	Totaler zerebraler Blutfluss .....	42



3.2	Hirnvolumen .....	44
3.2.1	Graue Substanz .....	44
3.2.2	Weiße Substanz .....	46
3.2.3	Gesamtvolumen grauer und weißer Substanz .....	48
3.3	Normalisierter zerebraler Blutfluss .....	50
<b>4</b>	<b>Diskussion .....</b>	<b>53</b>
4.1	Hirnvolumen .....	53
4.1.1	Gesamtvolumen des Gehirns .....	53
4.1.2	Graue Substanz .....	54
4.1.3	Weiße Substanz .....	54
4.1.4	Abhängigkeit des Hirnvolumens vom Geschlecht .....	55
4.2	Zerebraler Blutfluss .....	55
4.2.1	Totaler zerebraler Blutfluss .....	56
4.2.2	Normalisierter zerebraler Blutfluss .....	57
4.2.3	Abhängigkeit des Blutflusses vom Geschlecht .....	59
4.3	Limitationen der Studie .....	59
4.4	Ausblick .....	60
<b>5</b>	<b>Zusammenfassung .....</b>	<b>61</b>
<b>6</b>	<b>Abkürzungsverzeichnis .....</b>	<b>63</b>
<b>7</b>	<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>65</b>
<b>8</b>	<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>67</b>
<b>9</b>	<b>Formelverzeichnis .....</b>	<b>69</b>
<b>10</b>	<b>Literaturverzeichnis .....</b>	<b>70</b>
<b>11</b>	<b>Danksagung .....</b>	<b>78</b>

# **1 Einleitung**

Der zerebrale Blutfluss ist von großer Bedeutung für die Versorgung des Gehirns mit Sauerstoff und Nährstoffen. Eine konstante Versorgung des Gehirns ist für die Erhaltung der normalen Hirnfunktion notwendig (44).

## **1.1 Hirnvolumen**

Das Gewicht des menschlichen Gehirns beträgt zwischen 1.200 und 1.500 g, wobei das Gehirn von Männern schwerer ist als das von Frauen. Der Unterschied der Gehirngröße korrespondiert mit dem ungefähr gleich großen Unterschied der Körpergröße. Relativ zum Körpergewicht haben beide Geschlechter eine etwa vergleichbare Gehirngröße (88).

### **1.1.1 Methoden der Volumetrie**

Bereits Mitte des 19. Jahrhunderts bestimmte man die Veränderung der Hirngröße durch Wiegen von Gehirnen post mortem. Studien aus dieser Zeit berücksichtigen allerdings fast ausschließlich Gehirne von Erwachsenen (16). Mit Entwicklung der modernen bildgebenden Verfahren kann auch das Hirnvolumen in vivo bestimmt werden. Eine besonders wichtige Rolle spielt dabei die Magnetresonanztomographie (MRT), da sie eine hohe räumliche Auflösung gewährleistet und im Gegensatz zu anderen Verfahren keine Strahlenbelastung für die untersuchten Probanden darstellt. Nach Akquirierung der MRT-Aufnahmen können diese auf manuelle, halbautomatische oder automatische Weise ausgewertet und das Hirnvolumen berechnet werden (8, 14, 31, 62).

### **1.1.2 Forschungsstand der Hirnvolumetrie**

#### **Volumetrie post mortem**

Dekaban und Sadowsky veröffentlichten 1978 eine Studie, in der sie über 20.000 Autopsiestudien analysierten. Sie berücksichtigten in der Auswertung nur Gehirne, die von gesunden Personen stammten und direkt nach der Autopsie gewogen wurden. Insgesamt berücksichtigten sie 4.736 Probanden, vom Neugeborenen bis zu 86-Jährigen. Sie stellten fest, dass das größte Wachstum in den ersten drei Lebensjahren stattfindet. Das durchschnittliche Gewicht des Gehirns mit drei Lebensjahren betrug bei den männlichen Probanden 970 g und bei den weiblichen 940 g. Bis zum 18. Lebensjahr verfünffacht sich das Hirnvolumen. Das durchschnittliche Gewicht des Gehirns mit 18 Lebensjahren betrug bei den männlichen Probanden 1.370 g und bei den weiblichen 1.240 g. Damit ist die maximale Hirngröße erreicht. Ab dem 45. Lebensjahr verringerte sich in dieser Studie das Hirnvolumen

im Mittel wieder. Das durchschnittliche Gewicht des Gehirns mit 86 Lebensjahren betrug bei den männlichen Probanden 1.290 g und bei den weiblichen 1.140 g (16).

### **Volumetrie in vivo**

Wesentlich ausführlicher ist die Studienlage bei Untersuchungen an lebenden Probanden.

Das Hirnvolumen nimmt zunächst bis zu einem Alter von 15-18 Jahren zu und danach kontinuierlich ab (14, 16). In vielen Studien wurde die Abnahme des Hirnvolumen als altersabhängig beschrieben (6, 8, 25, 28, 36, 62). Es wurde auch gezeigt, dass das Volumen auch bei über 80-Jährigen Probanden nicht stärker abnimmt als bei jüngeren Probanden (57, 68).

Das Volumen der grauen Substanz (gray matter=GM) nimmt bis zum 4. Lebensjahr zu und beginnt dann ab dem 9. Lebensjahr relativ zur weißen Substanz abzunehmen (14, 62). Teilweise wird eine lineare Abnahme von GM beschrieben (25, 28). In anderen Studien wird lediglich eine Abnahme von GM ohne einen linearen Zusammenhang beschrieben (6, 8). Ikram et al. beschreiben das Volumen der GM 2008 hingegen als altersunabhängig (37).

Das Volumen der weißen Substanz (white matter=WM) nimmt bis zur 4. Lebensdekade langsam zu (14, 62). Von einigen Autoren wird das Volumen der WM als alterskonstant bleibendem Volumen beschrieben (28, 62). Andere Autoren beschreiben hingegen eine geringe Abnahme im Erwachsenenalter (6, 25, 37).

Geschlechtsspezifische Unterschiede der Hirnvolumina wurden verschieden beschrieben. So wurde gezeigt, dass die Volumina sowohl der grauen als auch der weißen Substanz bei beiden Geschlechtern zwischen dem 3. Lebensmonat und dem 10. Lebensjahr zunehmen (62). Blatter et al. zeigten dass das Volumen der GM bei Frauen stärker abnimmt als bei Männern. Das Volumen der WM hingegen nimmt bei Frauen tendenziell zu (8). Ikram et al. hingegen beschrieben kleinere Hirnvolumina bei Männern. Männer hätten demzufolge in Relation einen geringeren Volumenanteil an GM und einen höheren Volumenanteil an WM (37). Auch Good et al. beschrieben eine signifikant steilere Abnahme des Volumens der GM bei Männern als bei Frauen (28). Andere Autoren fanden keine geschlechtsspezifischen Unterschiede bei der Bestimmung der Hirnvolumina (14, 25).

## **1.2 Zerebraler Blutfluss**

### **1.2.1 Gefäßanatomie**

Das menschliche Gehirn wird von vier Arterien versorgt, zwei Arteriae (Aa.) carotides internae und zwei Aa. vertebrales. Im Bereich der Schädelbasis anastomosieren sie und bilden den Circulus arteriosus Willisii. Es lässt sich ein vorderes (Aa. carotides internae und Äste) von einem hinteren (Aa. vertebrales und Äste) Stromgebiet unterscheiden.

### **Vorderes Stromgebiet**

Die rechte Arteria (A.) carotis communis entspringt dem Truncus brachiocephalicus, die linke A. carotis communis geht direkt aus dem Aortenbogen hervor. Die A. carotis communis teilt sich ungefähr auf Höhe des 5. Halswirbels in die A. carotis externa und in die A. carotis interna (ICA) auf. Die ICA steigt senkrecht zur Schädelbasis auf. Nach Eintritt in die Schädelbasis verläuft sie im Canalis caroticus durch das Felsenbein und den Sinus cavernosus. Am sogenannten Carotis-T teilt sich die ICA im weiteren Verlauf in die A. cerebri media und die A. cerebri anterior.

### **Hinteres Stromgebiet**

Die paarig angelegten Aa. vertebrales (VAs) sind meistens Äste der Aa. subclaviae, selten entspringen sie direkt dem Aortenbogen. Sie verlaufen durch die Foramina processus transversi der 1.-6. Halswirbel aufwärts. Nach Verlassen der Foramina des 2. Halswirbels scheren sie nach lateral aus, um die Foramina des 1. Halswirbels zu erreichen. Dann wenden sie wieder zurück nach medial und biegen um die Massae laterales des Atlas herum. Danach treten sie durch das Foramen occipitale magnum in die hintere Schädelgrube ein. Dies wird auch als Atlasschleife bezeichnet und kennzeichnet die VAs in der Bildgebung. Intrakraniell bilden die paarigen VAs die unpaarige A. basilaris. Sie endet vor dem Mittelhirn, wo sie in die paarige A. cerebri posterior übergeht (29, 32). Eine Übersicht zeigt Abbildung 1.

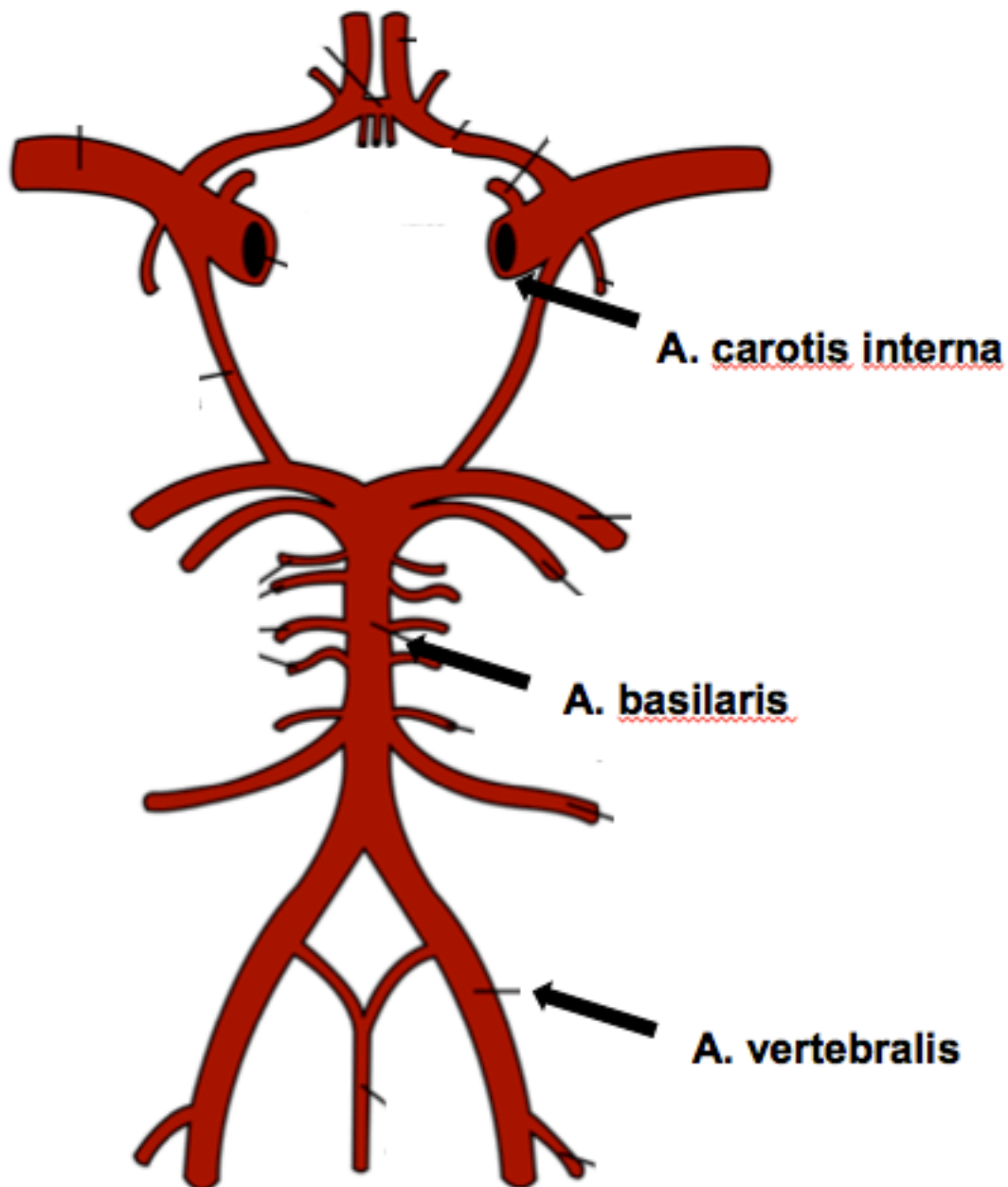


Abbildung 1: Gefäßanatomie Überblick. Modifiziert aus DocCheck Flexikon (52)

### 1.2.2 Der totale zerebrale Blutfluss

Unter normalen Bedingungen beträgt der totale zerebrale Blutfluss (total cerebral bloodflow=TCBF) eines Erwachsenen etwa 50 ml/100 g Hirngewebe pro Minute für das gesamte Gehirn. In den ersten Lebensmonaten steigen Stoffwechsel und Durchblutung des Gehirns an. Kinder haben pro Gramm Gehirn einen höheren zerebralen Blutfluss als Erwachsene (45). Mit zunehmendem Alter nimmt man an, dass Stoffwechsel und Durchblutung relativ zum Hirnvolumen erst dann abnehmen, wenn arteriosklerotische

Veränderungen in den Hirngefäßen oder degenerative Hirnerkrankungen vorliegen, die ihrerseits zu einer Abnahme führen (45).

Um Veränderung des TCBF in Abhängigkeit vom Hirnvolumen genauer zu untersuchen kann man den normalisierten zerebralen Blutfluss (nTCBF) berechnen. Dazu dividiert man den TCBF durch das Hirnvolumen. Mittels des nTCBF lässt sich auch der TCBF unterschiedlich großer Gehirne vergleichen.

### **Invasive Messverfahren**

Die ersten und damit ältesten Untersuchungen des zerebralen Blutflusses machten Kety und Schmidt im Jahr 1948 (43). Bis heute wurden mit verschiedenen Methoden weitere Studien zum zerebralen Blutfluss durchgeführt.

Die Bestimmung der Durchblutung des gesamten Gehirns wurde dabei invasiv basierend auf dem Fick-Prinzip durchgeführt (45). Zur Bestimmung der Hirndurchblutung muss ein Fremdgas z.B. Distickstoffmonoxid ( $N_2O$ ) oder ein radioaktives Gas, als Indikator eingeatmet werden. Dann kann die vom Gehirn aufgenommene Gasmenge und die Konzentration des Gases im arteriellen und hirnvenösen Blut gemessen werden. Die arterielle Konzentration kann in jeder beliebigen Arterie bestimmt werden, für die Messung der hirnvenösen Konzentration muss Blut aus dem Bulbus der Vena (V.) jugularis entnommen werden (43). Die Berechnung des zerebralen Blutflusses aus den gemessenen Konzentrationen zeigt Formel 1.

### **Hirndurchblutung =**

$$\frac{\text{Vol} = \text{aufgenommene Menge des Indikators}}{t \times (\text{Zeit} \times (C_a - C_v))}$$

**Formel 1 Berechnung der Hirndurchblutung mittels eines Indikatorgases (Vol=Volumen, t=Zeit,  $C_a$ =arterielle Fremdgaskonzentration,  $C_v$ =hirnvenöse Fremdgaskonzentration)**

### **Nicht- invasive Messverfahren**

Mittels Xenon-133-Inhalationsmethode, Computertomographie (CT), Positronenemissionstomographie (PET), Sonographie oder Magnetresonanztomographie (MRT) besteht die Möglichkeit den TCBF nicht-invasiv zu bestimmen.

Diese häufig verwendeten Methoden sollen im Folgenden kurz vorgestellt werden.

Die älteste Methode, die Xenon-133-Inhalationsmethode, stellt eine Weiterentwicklung der invasiven Methode nach Kety und Schmidt (43) dar. Bei dieser Methode atmet der Proband das Xenon-133-Gas ein. Verschiedene Kristalldetektoren werden über den Hemisphären auf der Schädeloberfläche platziert. In einer Anreicherungsphase über eine Minute über Lunge und arterielles Blut gelangt Xenon-133 in extrazerebrales und zerebrales Gewebe.

Die Veränderung der Xenon-133-Konzentration im Gehirn ist eine Funktion der Durchblutung und wird anhand der Gammastrahlung von Natriumjodid (NaJ)-Kristallen erfasst. Dadurch kann die zerebrale Durchblutung berechnet werden (33).

Die Blutflussbestimmung mittels Computertomographie mit Kontrastmittelgabe basiert auf der Indikatorverdünnungstheorie. Diese besagt, dass das Produkt von Blutfluss und der mittleren Transitzeit des Kontrastmittels das Blutvolumen der kapillären Endstrecke definiert. Es existieren entsprechende Computerprogramme, die mittels eines Algorithmus den TCBF automatisch berechnen können (3, 10, 79). Die PET verwendet radioaktive Kontrastmittel, die entweder intravenös verabreicht oder inhaliert werden können. Mittels speziellen PET-Scannern kann die Durchblutung verschiedener Hirnregionen dargestellt werden, da die Radioaktivität in Arterien, Venen und Kapillaren jeweils unterschiedlich stark ist (39, 49, 56).

Für die Blutflussbestimmung mittels Doppler-Sonographie werden zunächst die Gefäßdurchmesser bestimmt. Dann werden die mittleren Flussgeschwindigkeiten über mehrere Herzzyklen bestimmt. Es existieren spezielle Software-Lösungen, welche die Blutflüsse dann automatisch berechnen (18, 70).

Die Blutflussbestimmung mittels Magnetresonanztomographie benötigt kein Kontrastmittel. Als Phasenkontrastangiographie bezeichnete Aufnahmen sind die Grundlage zur Blutflussbestimmung mithilfe verschiedener Computerprogramme.

Durch die funktionelle Magnetresonanztomographie (fMRT) können regionale Veränderungen in der Hirndurchblutung dargestellt werden. Bei der fMRT werden Veränderungen des BOLD-Signal (blood oxygenation level dependent=abhängig vom Blutsauerstoffgehalt) beobachtet. Das BOLD-Signal dient der Darstellung der Hirnaktivität da unterschiedlich genutzte Hirnareale unterschiedliche Intensitäten aufweisen. Die fMRT wird insbesondere bei der Untersuchung von Veränderungen der Hirndurchblutung bei verschiedenen Erkrankungen genutzt, so zum Beispiel in Studien zur Untersuchung des Aufmerksamkeitsdefizit-/ Hyperaktivitäts-Syndrom (17), der Demenz (19) oder des Schlaganfalls (9). Da bei CT und bei der PET eine relativ hohe Strahlenbelastung besteht, sind MRT und Doppler-Sonographie die bevorzugten Methoden bei der Untersuchung von gesunden Probanden.

Die ersten Studien zum TCBF zeigten, dass nicht-invasive Blutflussmessungen möglich sind (4, 21, 70). Buijs et al. untersuchten 1998 mittels zweidimensionaler MR-

Phasenkontrastangiographie 250 Personen zwischen 19 und 88 Jahren. Sie bestimmten einen durchschnittlichen TCBF von 616 ml/min. Sie fanden hierbei eine signifikante jährliche Abnahme des TCBF von durchschnittlich 4,8 ml/min (12). Doepp et al. untersuchten mittels Doppler-Sonographie 44 gesunde Probanden im Alter zwischen 20 und 79 Jahren. Die individuellen Werte des TCBF lagen zwischen 563 und 1.004 ml/min und korrelierten nicht mit dem Alter (18). Im Rahmen der Rotterdam Scan Study untersuchten Vernooij et al. 892 Probanden zwischen 60 und 91 Jahren (Durchschnittsalter 67,5 Jahre), die an verschiedenen chronischen Erkrankungen litten, mit der Phasenkontrast-MRT. Der durchschnittliche TCBF betrug 497,4 ml/min. Sie stellten fest, dass der TCBF mit zunehmendem Alter pro Jahr um 2,93 ml/min abnimmt (83).

Mit der Xenon-133-Inhalationsmethode zeigten einige Studien bereits in den frühen 1980er Jahren eine Abnahme des TCBF im Zuge des Alterungsprozesses (30, 33, 55, 71). Buijs et al. zeigte eine signifikante jährliche Abnahme des TCBF von durchschnittlich 4,8 ml/min (12). Vernooij et al. wiesen eine durchschnittliche jährliche Abnahme von 2,93 ml/min nach (83). Van Es et al. zeigten 2010, dass ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem TCBF und dem Alter besteht. Sie beschrieben eine mittlere jährliche Abnahme des TCBF um 6,2 ml. In ihrer Studie untersuchten sie Patienten zwischen 70 und 82 Jahren mit erhöhtem Cholesterinspiegel, Schlaganfall, TIA, Myokardinfarkt oder Gefäßoperation sowie mit mindestens einem kardiovaskulären Risikofaktor (81).

Die Abhängigkeit des TCBF vom Geschlecht wird bisher unterschiedlich beschrieben. Buijs et al. fanden keinen Unterschied zwischen den Geschlechtern (12). Vernooij et al. zeigten, dass Frauen einen geringeren TCBF haben als Männer. Berechnet man den normalisierten zerebralen Blutfluss (nTCBF), also den TCBF adjustiert um das Hirnvolumen, haben Frauen höhere Werte (83). Bei der Betrachtung von Geschlechtsunterschieden ist das Hirnvolumen ein wichtiger Aspekt, da Frauen insgesamt im Mittel eine geringere Körpergröße haben. Mit der Berechnung des nTCBF können alters- oder geschlechtsspezifische Effekte besser beurteilt werden.

Um die Veränderung des TCBF in Abhängigkeit vom Hirnvolumen zu untersuchen berechnet man den nTCBF. 1991 fanden Martin et al. in einer Studie mit 30 gesunden Probanden (Durchschnittsalter 62,4 Jahre) keinen signifikanten Zusammenhang zwischen dem nTCBF und dem Alter (51).

Brüning et al. wiesen 1998 in einer Untersuchung von 11 Patienten (Durchschnittsalter 42 Jahre) mit der Elektronen-Beam-Tomographie einen durchschnittlichen nTCBF von 50,5 ml/100 g/min nach (10). Meltzer et al. zeigten 2000 in einer Studie mit 27 gesunden Probanden im Alter zwischen 19 und 76 Jahren (Durchschnittsalter 43 Jahre) die



Unterschiede im zerebralen Blutfluss vor und nach der Adjustierung um das Hirnvolumen. Der TCBF der Probanden wurde zunächst mittels PET bestimmt und anschließend auf das Hirnvolumen adjustiert. Für die Bestimmung des Hirnvolumens wurden MR-tomographische Aufnahmen verwendet. Vor der Adjustierung auf das Hirnvolumen wurde ein signifikanter Unterschied des TCBF bei den Probanden zwischen 19 und 46 Jahren und denen zwischen 60 und 76 Jahren festgestellt. Nach der Berechnung des nTCBF fand man keine Unterschiede mehr zwischen den Gruppen (56). Van Es et al. zeigten 2010, dass ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem TCBF und dem Hirnvolumen besteht. Sie bestimmten den TCBF von Patienten zwischen 70 und 82 Jahren mit erhöhtem Cholesterinspiegel, Schlaganfall, TIA, Myokardinfarkt oder Gefäßoperation sowie mit mindestens einem kardiovaskulären Risikofaktor. Nachdem sie den TCBF um das Hirnvolumen adjustiert hatten, also den nTCBF berechnet hatten, gab es keinen Zusammenhang mehr mit dem Alter (81). Vernooij et. al zeigten 2008 ebenfalls, dass der nTCBF im Alter nicht abnimmt (83). Ein niedriger TCBF steht zudem in Zusammenhang mit einer stärkeren Hirnatrophie (58).

### **1.3 Klinische Relevanz des totalen zerebralen Blutflusses**

Der zerebrale Blutfluss ist von großer Relevanz für die Versorgung des Gehirns mit Sauerstoff und Nährstoffen. Eine konstante Versorgung des Gehirns ist für die Erhaltung der normalen Hirnfunktion notwendig (44). Bei Patienten mit transitorischer ischämischer Attacke (TIA), ischämischem Schlaganfall, Alzheimer-Krankheit, Migräne, arteriovenösen Malformationen, Multipler Sklerose oder nach leichten Schädel-Hirn-Traumata sind Verminderungen des TCBF beschrieben worden (22, 38, 47, 53, 72, 77, 84, 89).

Das könnte bedeuten dass ein verminderter TCBF zur Entwicklung von zerebrovaskulären und neurodegenerativen Erkrankungen beiträgt oder Ausdruck dessen ist zum Beispiel aufgrund einer Gefäßverengung.

In der Normalbevölkerung ist der TCBF bisher kaum untersucht worden. Das hängt hauptsächlich damit zusammen, dass die meisten Methoden aufwändig und teilweise invasiv sind. So geht zum Beispiel die PET-CT mit einer Strahlenbelastung einher oder die Xenon-Inhalationsmethode mit der Inhalation eines radioaktiven Gases (34, 86). Mit der Entwicklung der zweidimensionalen Phasenkontrastangiographie wurde eine schnelle, präzise und vor allem nicht-invasive Bestimmung des TCBF ermöglicht (50, 77). Diese MRT-Technik lässt sich daher gut bei größeren Probandenzahlen anwenden (12, 77, 82). Unter anderem untersuchte man damit bisher Patienten mit symptomatischen vaskulären Erkrankungen, um zu bestimmen, welche Faktoren den TCBF beeinflussen.

## 1.4 Grundlagen der Magnetresonanztomographie

Magnetresonanztomographische Aufnahmen ermöglichen die Bestimmung des Hirnvolumens sowie die nicht-invasive Evaluation des Blutflusses.

Die Magnetresonanztomographie basiert auf dem Phänomen der Kernmagnetresonanz von Atomkernen mit ungerader Nukleonenzahl. Jedes Proton besitzt einen Eigendrehimpuls, den sogenannten Kernspin, der mit der Drehung eines elektrisch geladenen Kreisels um seine eigene Längsachse vergleichbar ist. Die dabei rotierende elektrische Ladung induziert ein magnetisches Dipolmoment  $m$ . Beim Anlegen eines starken äußeren Magnetfeldes  $B_0$  richten sich die Protonen entlang der Hauptmagnetfeldachse aus. Entsprechend quantenphysikalischen Gesetzen können die Protonen dabei den parallelen oder antiparallelen Zustand einnehmen.

Die Mehrzahl der Protonen nimmt die energetisch günstigere parallele Position ein, aus diesem Grund entsteht daraus in der Summe der magnetischen Vektoren der Spins eine messbare Längsmagnetisierung  $M_z$ .

Zusätzlich zu dem Spin, also der Rotation um die eigene Achse, rotieren die Protonen kreiselförmig um die Längsachse des Hauptmagnetfeldes  $B_0$ . Diese Rotation wird als Präzession bezeichnet. Diese Präzessionsbewegung erfolgt mit der sogenannten Larmorfrequenz  $\omega$ , direkt proportional zur Stärke des Magnetfeldes  $B_0$ . Der Zusammenhang wird durch die Larmorgleichung (Formel 2)

$$\omega = \gamma \cdot B_0$$

**Formel 2 Larmorgleichung** ( $\omega$ =Larmorfrequenz,  $\gamma$ =gyromagnetisches Verhältnis,  $B_0$ =Hauptmagnetfeld)

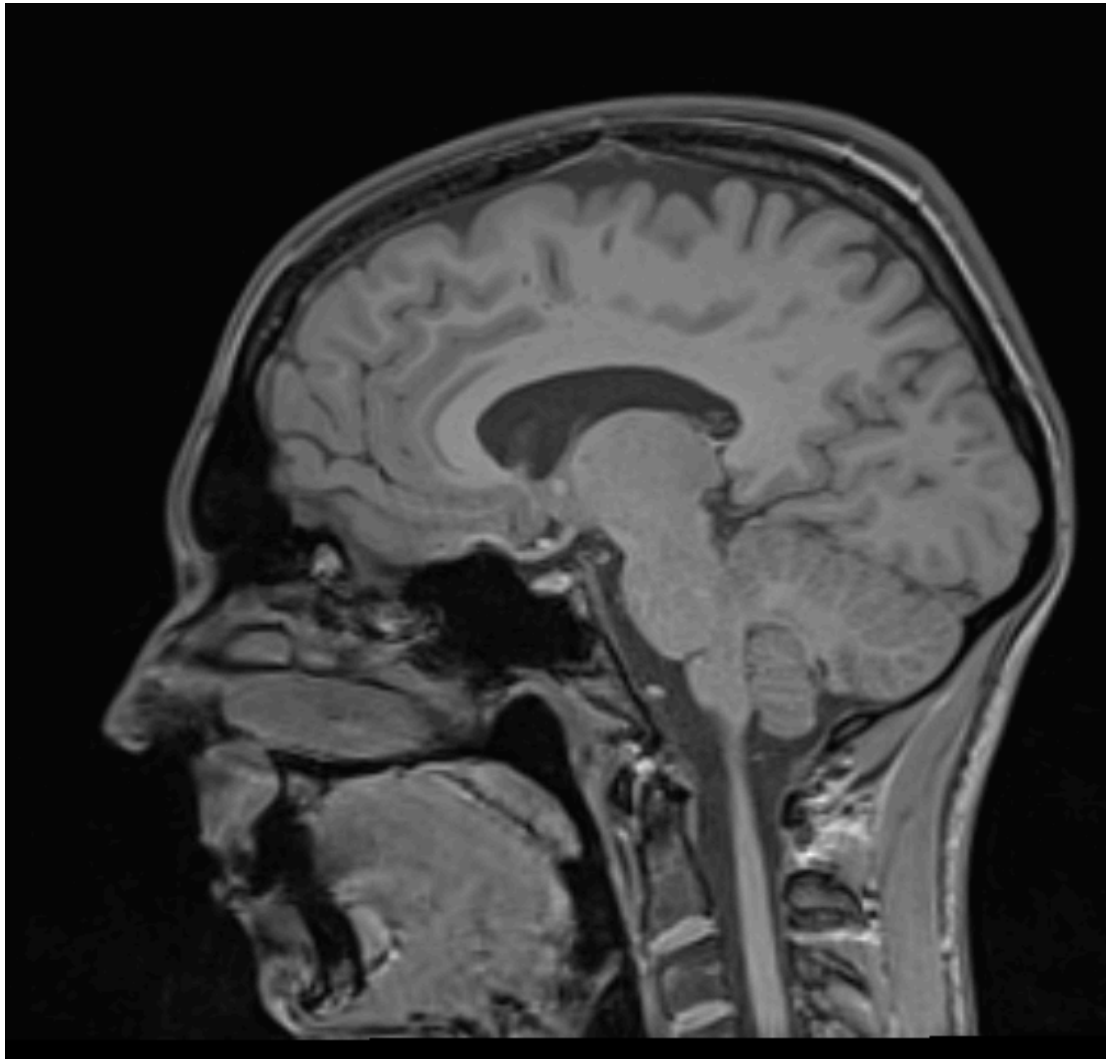
beschrieben, das gyromagnetische Verhältnis  $\gamma$  für Protonen misst dabei 42,58 MHz/Tesla Hauptmagnetfeldstärke.

Das Phänomen der Kernresonanz wird von einem Hochfrequenz-(HF)-Impuls ausgelöst. Diese von einer Sendespule ausgesandten Impulse entsprechen der Präzessionsfrequenz der Protonen. Diese Energiezufuhr führt zu einer Anregung des Spin-Systems und zur Überführung einiger der parallel ausgerichteten Protonen in den energetisch höheren antiparallelen Zustand. Neben der Anregung verursacht der HF-Impuls eine Synchronisierung aller Protonen, die nun in einer gemeinsamen Ausrichtung auf der Kreisbahn um die Hauptmagnetfeldachse präzedieren. Die Protonen senden nach dem Abschalten des HF-Impulses ein hochfrequentes Kernresonanzsignal aus. Dieses Signal entspricht der Larmorfrequenz und ist in einer Empfangsspule als Spannung  $U$  messbar. Das so empfangene „Antwortsignal“ ist das wirkliche MR-Signal und die Rohsubstanz für die MR-

Bildgebung, die dann durch Verstärker und das Rechensystem weiterverarbeitet wird. Zwei Relaxationsprozesse verursachen den Zerfall des MR- Signals nach Abschalten des HF-Impulses. Der eine Prozess wird als Spin-Gitter-Relaxation (T1-Relaxation), der andere als Spin-Spin-Relaxation (T2-Relaxation) bezeichnet. Unter Energieabgabe an die Umgebung fallen die angeregten Protonen auf ihr energieärmeres Ausgangsniveau zurück. Dadurch baut sich der Gesamtmagnetisierungsvektor wieder in Richtung des Hauptmagnetfeldes  $B_0$  auf. Dieser Ablauf wird daher auch als longitudinale Relaxation bezeichnet. Als T1 wird dabei die Zeitkonstante definiert. Sie beschreibt die Zeit, die vergeht bis bei dem Aufbau der Längsmagnetisierung  $M_z$  63% der Protonen wieder ihren Ausgangszustand erreicht haben. Sie ist also das Maß für die Geschwindigkeit, wie schnell die Spins nach einer erfolgten Anregung wieder anregbar sind. Die T2, also die Spin-Spin-Relaxation, beschreibt den Zerfall der transversalen Magnetisierung durch Verlust der Phasenkohärenz. Sie wird auch als transversale Relaxation bezeichnet. Diese Relaxation verursacht eine Dephasierung. Aufgrund von Inhomogenitäten des externen Hauptmagnetfeldes und von lokalen Magnetfeldänderungen durch benachbarte Spins führen unterschiedliche Feldstärken zu unterschiedlichen Präzessionsfrequenzen. Die T2-Zeit beschreibt dabei die Zeit, bis die Transversalmagnetisierung auf 37% ihres Ausgangswertes abgefallen ist. Die T2-Zeit definiert vor allem die Geschwindigkeit mit der das MR-Signal nach einer Anregung wieder abklingt. Mit der Zahl der Protonen, die in einer Phase um die Hauptmagnetfeldachse kreiseln, steigt auch die Größe des Quermagnetisierungsvektors. Die T2-Relaxation wie die T1-Relaxation sind gewebspezifisch, letztere aber in der Regel länger. Die Zeit der Spin-Spin-Relaxation hängt von der chemischen Umgebung des Wasserstoffs ab und ist daher in jedem Gewebe unterschiedlich. So lässt sich bei einer Aufnahme des Kopfes z.B. Liquor von Hirngewebe unterscheiden (7, 35, 41, 85).

## **1.5 Morphologische Sequenz- MPRAGE**

Die MPRAGE(Magnetization Prepared Rapid Gradient Echo Imaging)-Sequenz ermöglicht eine hochaufgelöste T1-gewichtete Aufnahme eines dreidimensionalen Datensatzes des Kopfes. Sie eignet sich, um bei volumetrischen Studien aus der Anzahl und Größe der Voxel im MR-Datensatz das zerebrale Volumen zu quantifizieren. Dabei lässt sich das Gesamtvolumen nach Region oder Gewebeart, z.B. nach grauer und weißer Substanz, unterscheiden. Abbildung 2 zeigt eine Schicht einer MPRAGE-Sequenz in sagittaler Schnittführung.



**Abbildung 2: Mittsagittale Schicht einer MP-RAGE-Sequenz**

Die Aufnahmetechnik der MP-RAGE-Sequenz basiert auf dem Prinzip der ultraschnellen Gradientenechotechnik Turbo-FLASH (englisch: Fast Low Angle Shot). Sie zeichnet sich aus verschiedenen Gründen durch eine besonders schnelle Akquisitionszeit aus. Gradientenecho-Sequenzen (GRE-Sequenzen) erzeugen ein Echo durch dephasierende und rephasierende Gradientenpulspaare. Bei der FLASH-Technik werden „gespoilte“ GRE-Sequenzen genutzt. Dabei wird bei kurzen Repetitionszeiten nach einer Anregung die restliche Transversalmagnetisierung vor dem nächsten HF-Impuls mit Hilfe eines zusätzlichen Magnetfeldgradienten (Spoiler) zerstört. Aus diesem Grund kommen Turbo-FLASH-Sequenzen mit sehr kurzen Repetitionszeiten, Echozeiten und kleinen Flipwinkeln (unter  $90^\circ$ ) aus. Kleine Anregungswinkel gehen jedoch zu Lasten des Bildkontrastes, da sich die Signalamplituden unterschiedlicher Gewebe trotz spezifischer T1-Relaxationszeiten aufgrund der kurzen Repetitionszeiten kaum voneinander unterscheiden. Um unter diesen Bedingungen einen T1-gewichteten Kontrast aufrecht zu erhalten, wird bei der Turbo-FLASH-Technik der Datenakquisition ein präparierender Inversionspuls von  $180^\circ$

vorgeschaltet. Damit können zum Zeitpunkt der Signalaufnahme nach der Inversionszeit die Spins in verschiedenen Geweben in unterschiedlichen Relaxationsstadien erfasst werden (7, 73, 74, 85).

## 1.6 Phasenkontrast-MR-Angiographie

Die Phasenkontrast-MR-Angiographie ist ein magnetresonanztomographisches Verfahren, das nicht nur die reine Gefäßdarstellung sondern auch die Bestimmung von Flussrichtungen, Flussgeschwindigkeiten und die Quantifizierung von Flussvolumina erlaubt. Es kommt bei der Untersuchung zu keiner Strahlenbelastung und es wird kein Kontrastmittel benötigt.

Die Technik der Phasenkontrastmessung beruht auf der Änderung der Transversalmagnetisierung, welche gemäß der Larmorbeziehung durch die Bewegung der Spins entlang eines Magnetfeldgradienten entsteht (20).

Die Sequenzen der Phasenkontrastangiographie beruhen auf schnellen Gradientenecho-Sequenzen, denen im Zeitfenster zwischen HF-Anregungsimpuls und Signalakquisition weitere bipolare Gradientenpulse in Richtung der drei Gradienten im Raum, also Schichtselektions-, Phasenkodier- und Auslesegradienten, zugeschaltet werden können. Die temporär zugeschalteten Gradienten dienen zur gerichteten Beeinflussung der Phase von sich bewegenden Protonen. Damit wird die Sequenz auf Flüsse sensitiviert (85). Die bipolaren Gradientenimpulse ergeben in der Summe identische Feldänderungen, jedoch in entgegengesetzter Gradientenrichtung. Durch den ersten Gradientenpuls kommt es zur Dephasierung der Spins in einer gewählten Schicht. Der darauf folgende Impuls rephasiert die Phasenlage von Spins stationärer Protonen zurück in ihre Ausgangsposition, es entsteht dadurch also keine Netto-Phasenänderung. Bei den Spins von Protonen, die sich in der gleichen Zeit zwischen den Gradientenpulsen bewegt haben, ist das anders. Hier kann die Phasenänderung nicht ausgeglichen werden, da sich der transversale Magnetisierungsvektor um einen Betrag abhängig von der Flussgeschwindigkeit, mit der die Spins sich entlang der flusssensitiven Gradientenrichtung bewegen, ändert.

Der flussinduzierte Phasenshift  $\Phi$  wird folgendermaßen berechnet (Formel 3).

$$\Phi = \gamma \cdot \delta \cdot G \cdot v$$

**Formel 3 Berechnung des flussinduzierten Phasenshifts  $\Phi$  ( $\gamma$ =gyromagnetische Konstante,  $\delta$ =zeitlicher Abstand der Gradientenpulse,  $G$ =Integral des Gradienten,  $v$ =Geschwindigkeit)**

Dabei steht  $\gamma$  für die gyromagnetische Konstante,  $\delta$  für den zeitlichen Abstand der Gradientenpulse,  $G$  für das Integral des Gradienten und  $v$  für die Geschwindigkeit. Daraus lässt sich der lineare Zusammenhang zwischen Geschwindigkeit und der resultierenden

Phasenverschiebung ableiten. Somit kann durch die gemessene Phasenverschiebung direkt die Flusskodierung im Bild ermittelt, die Flussgeschwindigkeiten berechnet sowie der Fluss quantifiziert werden.

Neben der flusssensitiven Messung wird ein zweiter, sogenannter flusskompensierter Referenzdatensatz aufgezeichnet, bei dem durch passende Kombination von Polarität und Dauer mehrerer Gradientenpulspaare die Phasenverschiebung der Spins geschwindigkeitsunabhängig kompensiert wird. Verursacht durch diese Kompensation haben fließende wie auch stationäre Spins bei der Signalaufnahme die gleiche Signalintensität. Aus den Signal-Datensätzen S1 (flusssensitiv) und S2 (flusskompensiert) ergibt sich nach Subtraktion für jeden abgebildeten Punkt eines Voxels ein komplexes Differenzsignal  $\Delta S$ . Das heißt, dass durch die Vektorsubtraktion nur bewegte Spins einen Beitrag zur Flussdarstellung leisten, das Signal stationärer Spins wird unterdrückt (61).  $\Delta S$  hängt dabei von der Phasenverschiebung  $\Phi$  der Spins in jedem Pixel ab und ist daher geschwindigkeitsabhängig. Der Subtraktionsvektor stellt sich entsprechend seiner Länge als Intensität des Pixels dar. Die Signalintensität eines Pixels im Phasenkontrastbild informiert daher über die mittlere Flussgeschwindigkeit der Protonen am jeweiligen Ort (5, 11, 20, 48, 59, 60, 78).

Der Grauwert eines Pixels stellt die jeweilige Phasenlage zwischen  $\pm 180^\circ$  dar. Die Flussrichtung des Blutes in Bezug auf die flusskodierende Gradientenrichtung ergibt das Vorzeichen der Phasenänderung. Abbildung 3 zeigt eine Phasenkontrastmessung von arteriellem und venösem Blutfluss mit Kodierung des Flusses entlang der z-Achse. Abgebildet sind beidseits die A. carotis interna, V. jugularis interna und A. vertebralis. Die Schnittebene wurde axial, senkrecht zur Flussrichtung in den abgebildeten Gefäßen auf Höhe der Vertebralisschleife gewählt (Abbildung 4). Der Fluss in den Arterien mit positiven Phasenänderungen von  $0^\circ$  bis  $+180^\circ$  ist weiß dargestellt, venöser Fluss entsprechend der entgegengesetzten Flussrichtung mit einer negativen Phasendifferenz zwischen  $0^\circ$  und  $-180^\circ$  schwarz (85). Die farbliche Kodierung der Flussrichtung ist abhängig vom jeweiligen Gerätehersteller.

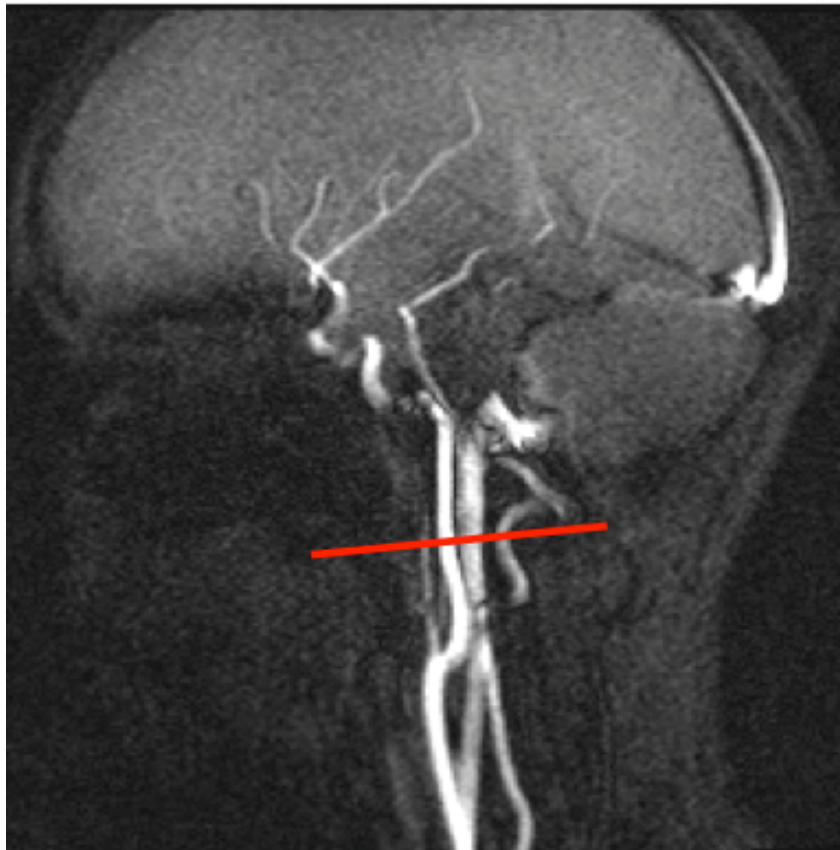


Abbildung 3: Schnittebene der Phasenkontrastsequenz

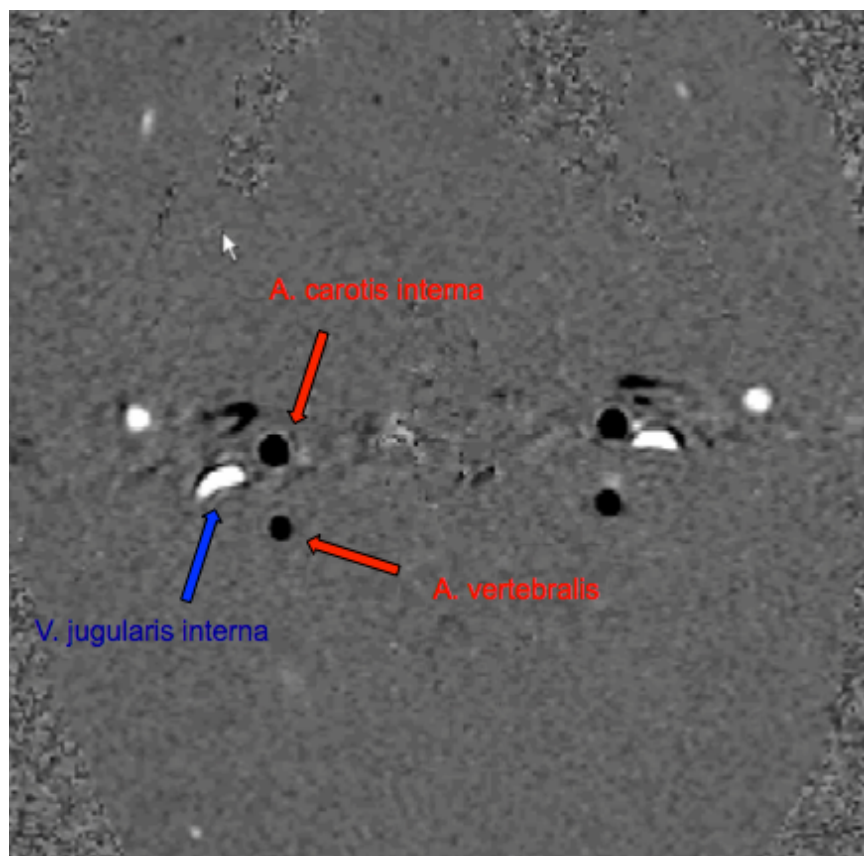


Abbildung 4: Phasenkontrastsequenz mit den angeschnittenen Gefäßen

Mithilfe passender Schaltschemata, vor allem der gezielten Einstellung von Richtung und Stärke des bipolaren Gradientenmagnetfeldes, kann sowohl die Flusskodierung entlang einer gewünschten Richtung als auch der Bereich der Flussgeschwindigkeit, für die die Sequenz empfindlich sein soll, gewählt werden. Bei einem Phasenshift  $\Phi$  von  $180^\circ$  besitzt der Subtraktionsvektor seine maximale Länge, es sind dabei die Richtungen der Magnetisierungsvektoren  $S_1$  und  $S_2$  genau entgegengesetzt. Mit der Geschwindigkeit, die einen Phasenshift  $\Phi$  von  $180^\circ$  erzeugt, wird die maximal auflösbare Geschwindigkeit und damit auch die Flusssensitivität einer Phasenkontrastsequenz vorgegeben. Dies wird daher auch als VENC (velocity encoding=Geschwindigkeitskodierung) bezeichnet.

Die Einstellung des VENC-Parameters wird entsprechend der höchsten zu erwartenden Flussgeschwindigkeit im darzustellenden Volumen festgelegt. Wenn es bei höheren Flussgeschwindigkeiten mit entsprechend zu niedrig eingestelltem VENC zu Phasenänderungen über  $180^\circ$  kommt, werden diese fälschlicherweise als Fluss in die entgegengesetzte Richtung interpretiert; so entstehen als Alias bezeichnete Artefakte (60, 74, 85).

### **Analyse der Phasenkontrastsequenzen**

Für die quantitative Flussbestimmung kann mit einer geeigneten Software die sogenannte Region of Interest (ROI) im Phasenkontrastbild markiert werden. Die Flussrate errechnet sich durch Multiplikation der Durchschnittsgeschwindigkeit innerhalb der markierten ROIs mit der Fläche, welche durch die Anzahl der Pixel bestimmt ist (1, 60). Die Berechnung der Blutflüsse kann beispielsweise mit einer auf der Pulsatilität des Flusses basierende Segmentationsmethode (pulsatility-based segmentation) erfolgen. Bei diesem Verfahren erfolgt die Identifikation der Blutgefäße automatisch, eine Software bestimmt den Gefäßdurchmesser in mehreren Schritten. Zunächst wird der Kurvenverlauf der Blutflussgeschwindigkeit als Referenzwert gewählt, dann wird mithilfe einer Kreuzkorrelation ein Muster berechnet durch das ein Schwellenwert festgelegt wird. Dadurch kann das Gefäß identifiziert werden, unabhängig ob es quer oder längs angeschnitten ist (2). Ein weiterer Vorteil der Phasenkontrasttechnik, besonders für pulsatile Flüsse, ist die Möglichkeit, Messungen mit einem Pulsoxymeter oder einem EKG prospektiv oder retrospektiv zu synchronisieren. Bei einem retrospektiven Gating ist im Gegensatz zum prospektiven Gating ein vollständiges Profil der Geschwindigkeiten und Flussraten über den gesamten Herzzyklus darstellbar. Hierbei wird parallel zur Phasenkontrastmessung kontinuierlich das Puls-Signal des Patienten aufgezeichnet und im Nachhinein dem MR-Signal zugeordnet (24).



## **1.7 Ziele der Arbeit**

Ausgangspunkt für die Durchführung der vorliegenden Arbeit ist die bisher unzureichende Datenlage zum nTCBF. Bisherige Studien berücksichtigen fast ausschließlich ältere Personen oder Patienten mit Demenz und anderen neurologischen Erkrankungen. Studien mit ausschließlich gesunden Probanden fehlten bisher. Auch gab es bisher keine Studien die Kinder und Jugendliche genauso einschlossen wie Patienten über 60 Jahre.

**Die Hypothesen, die mit dieser Arbeit überprüft werden sollen, lauten daher:**

1. Der TCBF bleibt im Verhältnis zum Hirnvolumen konstant. Es gibt keine Unterschiede zwischen sehr großen oder sehr kleinen Gehirnen, zwischen Gehirnen von Männern und Frauen oder zwischen Kindern und Erwachsenen.
2. Der nTCBF bleibt im Altersverlauf konstant. Er nimmt proportional zur Abnahme des Gesamthirnvolumens ab.
3. In der vorliegenden Arbeit wurde eine große gesunde Probandenpopulation untersucht. Es sollen Normwerte für Hirndurchblutung und Hirnvolumen und die Veränderung im Altersverlauf bestimmt werden. Durch Kenntnisse über die Verhältnisse bei Gesunden können Veränderungen bei hirnorganischen Krankheiten besser nachvollzogen werden und pathogenetische Zusammenhänge besser verstanden werden.

## **2 Probanden und Methoden**

Die im Folgenden beschriebene Studie wurde in der Zeit von April 2008 bis Juni 2011 am Institut für Klinische Radiologie der Ludwig-Maximilians-Universität München (Campus Großhadern) durchgeführt.

### **Ethikvotum**

Vor Beginn der Studie lag ein positives Votum der zuständigen Ethikkommission der Medizinischen Fakultät Ludwig-Maximilians-Universität München (Projekt-Nummer 077-08) vor. Von jedem Teilnehmer lag eine schriftliche Einverständniserklärung zur MRT-Untersuchung und die Zustimmung zur wissenschaftlichen Analyse der erhobenen Daten vor. Bei den minderjährigen Probanden wurde sowohl das Einverständnis der Erziehungsberechtigten, als auch das der Kinder schriftlich dokumentiert.

### **2.1 Rekrutierung der Probanden**

Die Probanden wurden vor allem aus dem Kreis der Kollegen, Familienangehörigen, Freunde und Bekannte der Arbeitsgruppenmitglieder rekrutiert. Darüber hinaus wurden Probanden über Aushänge im Klinikum Großhadern rekrutiert. Der Einschluss in die Studie erfolgte nach Prüfen der folgenden Ein- und Ausschlusskriterien.

#### **Einschlusskriterien**

Das Einschlusskriterium war ein Alter von 3-80 Jahren, das Vorliegen eines schriftlichen Einverständnisses durch den Probanden und im Falle von minderjährigen Probanden zusätzlich durch das Einverständnis dessen Eltern, sowie eine ausreichende Compliance für die MRT-Untersuchung.

#### **Ausschlusskriterien**

Ausschlusskriterien waren das Vorliegen oder die Anamnese einer neurologischen Erkrankung. Hierzu zählte auch das Vorliegen einer chronischen Kopfschmerzerkrankung, z.B. Migräne. Zudem wurden Probanden mit Zustand nach Schädel-Hirn-Trauma ausgeschlossen. Darüber hinaus zählten auch neuropsychiatrische Erkrankungen wie z.B. Aufmerksamkeitsdefizit/-Hyperaktivitätssyndrom (ADHS), Depression oder Drogenkonsum zu den Ausschlusskriterien. Arterielle Hypertonie, periphere arterielle Verschlusskrankheit (PAVK) und weitere Erkrankungen, die mit Veränderungen des physiologischen Blutflusses einhergehen können, führten ebenfalls zum Ausschluss von der Studie.

Sämtliche Kontraindikationen für eine MRT-Untersuchung führten zum Ausschluss von der Studie. Zu den Kontraindikationen zählten Herzschrittmacher, Implantate aus

ferromagnetischem Metall, vor weniger als drei Monaten angefertigte Tätowierungen, Schwangerschaft oder Platzangst.

Da die Untersuchungen ohne Kontrastmittel durchgeführt wurden, waren Allergien und Kontrastmittelunverträglichkeit keine Ausschlusskriterien.

### **Anamnese**

Vor der MRT-Untersuchung erfolgte eine strukturierte Anamnese. Es wurde nach aktuellen und vergangenen Erkrankungen gefragt, insbesondere nach neurologischen Erkrankungen, wie Schlaganfall, Kopfschmerzen und Schädel-Hirn-Traumata. Es erfolgte zudem eine Medikamentenanamnese. Zuletzt wurden mögliche Kontraindikationen für die MRT-Untersuchung erfragt.

## **2.2 Datenakquisition**

### **2.2.1 Untersuchungsprotokoll**

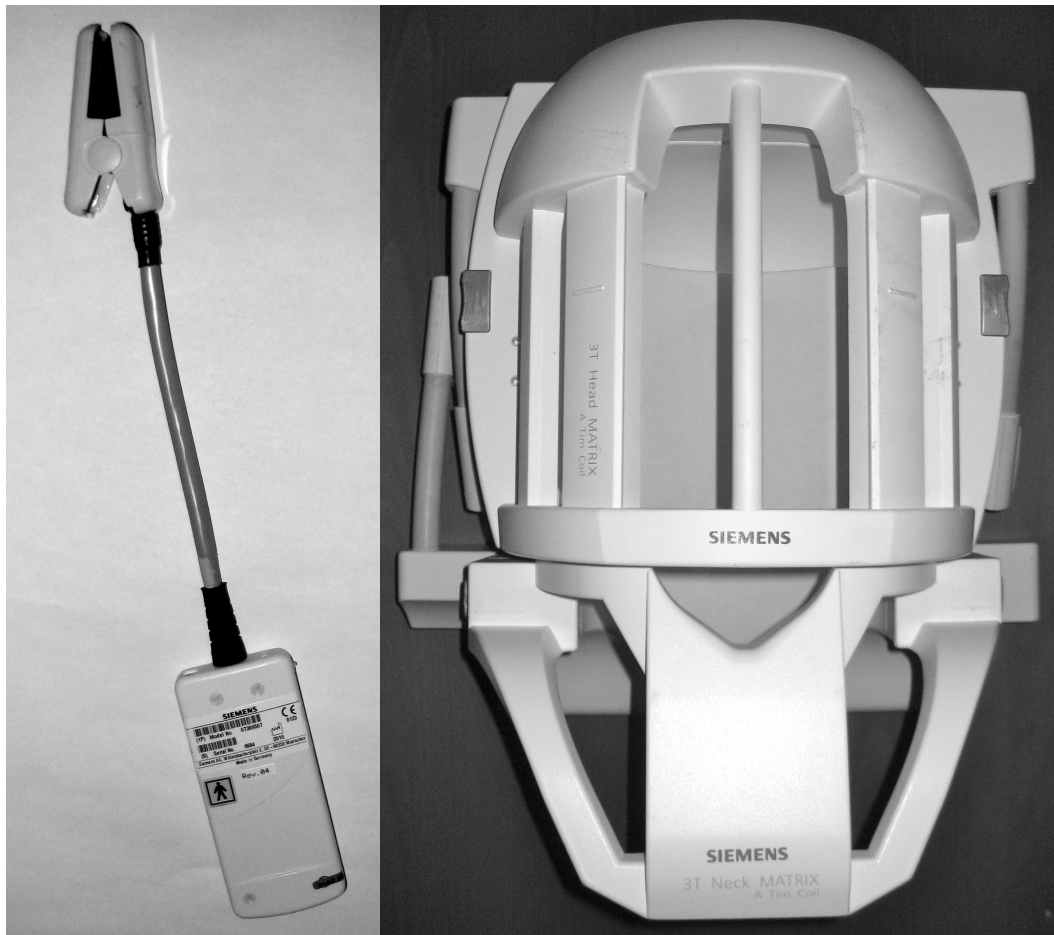
Die Bildgebung wurde an einem Ganzkörper-Magnetresonanztomographen der Feldstärke 3 Tesla (Magnetom Verio der Firma Siemens Healthcare, Erlangen, Deutschland, Abbildung 5) am Institut für Klinische Radiologie der Ludwig-Maximilians-Universität München (Campus Großhadern) durchgeführt.



**Abbildung 5: Magnetom Verio der Firma Siemens Healthcare, Erlangen, Deutschland, im Klinikum Großhadern**

Vor Beginn der Untersuchung wurde den Probanden ein Kopfhörer zum Gehörschutz aufgesetzt. Es bestand während der Messung die Möglichkeit durch eine Klingel Kontakt mit dem Untersucher aufzunehmen und die Untersuchung zu unterbrechen.

Um die Phasenkontrastmessungen mit dem Herzschlag zu synchronisieren, wurde ein MR-kompatibles Pulsoxymeter (ebenfalls Siemens Healthcare, Erlangen, Deutschland, Modellnummer 07389567, Abbildung 6, links) angelegt. Die parallel zur Bildakquisition erhobene Pulscurve wurde den Bilddaten retrospektiv zugeordnet. Es wurde eine kombinierte Kopf- und Halsspule mit 12 Kanälen verwendet (Abbildung 6, rechts). Während der Untersuchung befanden sich die Probanden in liegender Position mit leicht erhöht gelagerten Beinen für eine angenehmere Haltung.



**Abbildung 6: Links: Pulsoxymeter zur Synchronisierung der Phasenkontrastmessung mit dem Herzschlag. Rechts: Kopf- und Halsspule zur Datenakquisition.**

### **2.2.2 Magnetresonanztomographie**

Die MRT-Untersuchung bestand aus vier Sequenzen (Tabelle 1). Zuerst wurde eine Sequenz, die zur Lageerkennung des Kopfes im Gerät notwendig ist, „Localizer“-Sequenz genannt, aufgenommen. Es folgte eine sogenannte Gefäßscout-Sequenz. Diese diente dazu sich einen Überblick über die Lage der Gefäße, also der Aa. carotides internae und Aa. vertebrales, zu verschaffen. Die Lageorientierung war notwendig um die Einstellungen der weiteren Sequenzen zu planen. Anschließend folgten die MPRAGE- und die Phasenkontrastsequenzen. Die jeweiligen Sequenzparameter sind in Tabelle 2 zusammengefasst

Untersuchungsprotokoll Probanden
Localizer-Sequenz
Gefäßscout-Sequenz
MPRAGE-Sequenz
Phasenkontrastsequenz

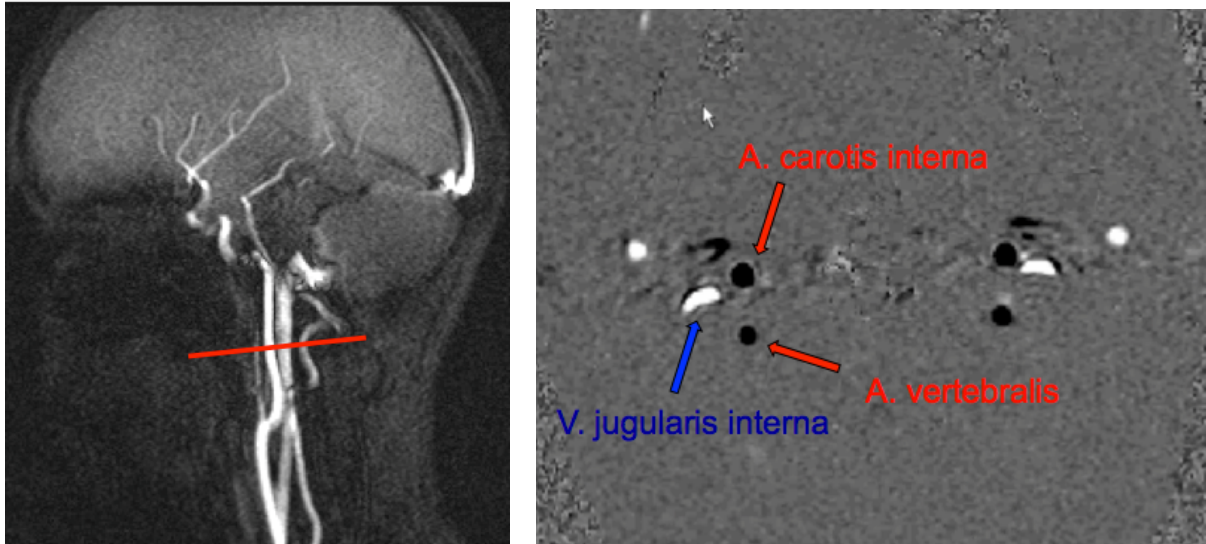
**Tabelle 1: Untersuchungsprotokoll**

### **MPRAGE**

Die T1-gewichtete, dreidimensionale MPRAGE-Sequenz umfasste je nach Gehirngröße 144, 160 oder 167 sagittale Schichten. Sie gab Auskunft über die Gehirnanatomie und -struktur. Pathologien des Gehirns konnten so weitestgehend ausgeschlossen werden. Darüber hinaus basierte die quantitative Volumetrie der Anteile des Gehirns auf der MPRAGE-Sequenz.

### **Phasenkontrastsequenz**

Zur Messung der kranialen Blutflüsse durch die pulsgetriggerte Phasenkontrastsequenz wurde anhand der anatomischen Darstellung der Halsgefäße durch einen zweidimensionalen Phasenkontrast-Gefäßscout eine Akquisitionsebene gewählt, die beidseits unterhalb der Atlasschleife der Aa. vertebrales liegt und dabei möglichst senkrecht zur Flussrichtung in den Aa. carotides internae und Aa. vertebrales steht. Abbildung 7 zeigt links den Gefäßscout mit der Akquisitionsebene für die Phasenkontrastsequenz. Rechts zeigt sie die Phasenkontrastsequenz mit den angeschnittenen Gefäßen.



**Abbildung 7: Links: Gefäßscout. Rechts: Phasenkontrastsequenz mit den angeschnittenen Gefäßen**

Für den Blutfluss variierte die optimale Geschwindigkeitskodierung (VENC=velocity encoding) je nach Proband zwischen 80 und 100 cm/Sekunde. Es wurden Bilder über 200 Herzzyklen aufgezeichnet, die dafür benötigte Zeit hängt von der Regelmäßigkeit der Herzfrequenz ab. Aus den gewonnenen, mit dem Herzzyklus synchronisierten Bilddaten wurde anschließend retrospektiv ein Herzzyklus bestehend aus 32 Bildern rekonstruiert.



Sequenz	Distance Factor	FoV $mm^2$	Schicht- dicke $mm$	TR $ms$	TE $ms$	TA $min$	FA	Voxel- größe $mm^3$	PAT
LOCALIZER	10%	320	5,00	8,60	4,00	0:23	20°	1,4x1,3x5,0	Off
MPRAGE	20%	250	1,00	11,00	4,76	4:21	15°	1,0x1,0x1,0	2
PC-MRT	20%	140	4,00/6,00	40,25	7,19	*	20°	0,8x0,5x6,0	Off
MRV	0%	160	2,00	23,00	5,43	2:46	45°	0,6x0,6x2,0	2

**Tabelle 2: Sequenzparameter (LOCALIZER=Localizer-Sequenz, MPRAGE=MPRAGE-Sequenz, PC-MRT=Phasenkontrastsequenz, MRV=Gefäßscoutsequenz, FoV=Field of view, TR=Repetitionszeit, TE=Echozeit, TA=Akquisitionszeit, FA=Flipwinkel, PAT=parallel acquisition technique, \*hier ist TA abhängig von der Herzfrequenz).**

## 2.3 Datenanalyse

Nach der Akquisition der Phasenkontrast- und MPRAGE-Sequenzen im Magnetresonanztomographen wurden die Datensätze mit der Software Dicom-Anonymizer (Version 1.1.6.0. SourceForge, <http://sourceforge.net/projects/dicom-anonymizer/files/>) pseudonymisiert. Die Probanden wurden dabei als „ctr“ (control=Kontrolle) bezeichnet und fortlaufend durchnummeriert. Pseudonymisiert wurden die Daten dann auf einen passwortgesicherten Studiencomputer überspielt und abgespeichert.



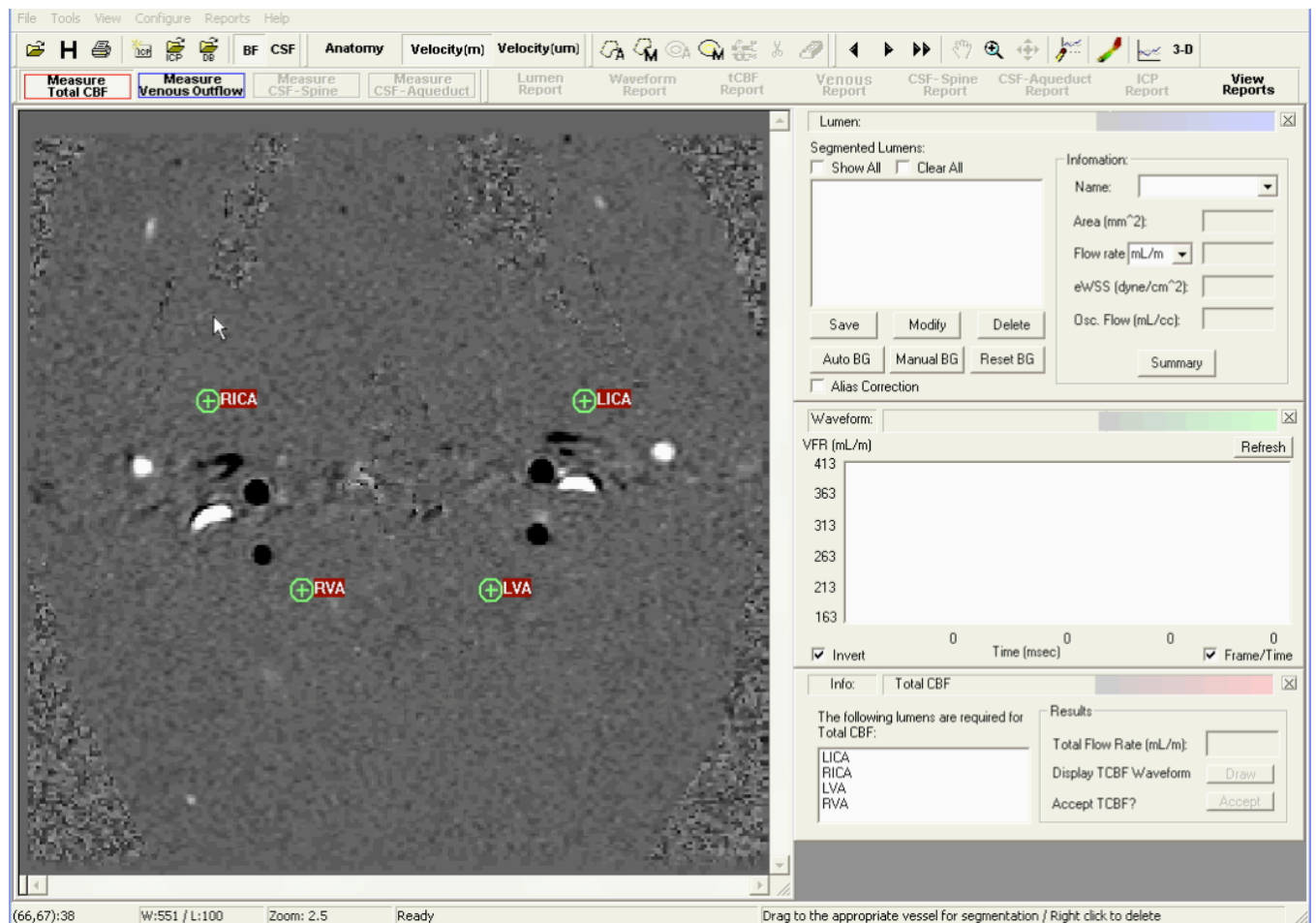
### **2.3.1 Bestimmung des totalen zerebralen Blutfluss**

Die Bestimmung der Flusswerte der rechten (RICA) und linken A. carotis interna (LICA) sowie der rechten (RVA) und linken A. vertebralis (LVA) und die Bestimmung des TCBF erfolgte mithilfe der akquirierten Phasenkontrastsequenz.

Die Phasenkontrastsequenzen wurden zunächst auf einem ausschließlich für Forschungszwecke zur Verfügung stehendem Rechner gespeichert. Danach wurden die Sequenzen mit der Software MRicp Version 1.11.10 (Alperin Non-invasive Diagnostics (AND), Miami, USA, Abbildung 8) geöffnet. Die MRicp-Software ermöglichte eine automatische Flussbestimmung basierend auf der Phasenkontrastsequenz. Zur Bestimmung des Blutflusses wurden die Gefäße vom Untersucher mit Symbolen (RICA, LICA, RVA und LVA) markiert. Die Berechnung des Blutflusses erfolgte nun automatisch basierend auf der Pulsations-basierten Segmentations-(PUBS) Methode zur Flussauswertung. Dieses in die MRicp-Software integrierte Tool ermöglicht die automatische Erkennung der Gefäße und ihrer Durchmesser und dadurch eine präzise Bestimmung der Blutflüsse (2). Die Methode nutzte die Geschwindigkeitsdynamik jedes einzelnen Pixels zur Differenzierung zwischen Lumen- und Hintergrundpixeln. Dabei wurden alle Schichten der MRT-Aufnahme berücksichtigt. Durch die Platzierung des Cursors in das gewählte Gefäßlumen wählte die Software eine Referenzgeschwindigkeit. Dann berechnete sie eine Kreuzkorrelation (KK) zwischen der Referenz- und der Geschwindigkeitsfunktion jedes benachbarten Pixels. Um einen genauen und objektiven Schwellenwert zu ermitteln, wurde ein Histogramm der Pixelzahl mit einem KK-Wert oberhalb der Nachweisgrenze in Abhängigkeit von diesem Schwellenwert erzeugt. Für die Segmentierung von Lumina mit einer heterogenen Strömung konnten mehrere Referenzwerte verwendet werden, das heißt verschiedene Flussgeschwindigkeiten und damit verbunden verschiedene Flusswerte wurden in der Berechnung berücksichtigt.

Durch diese Methode, die alle Schichten der Phasenkontrastsequenz berücksichtigt, kann der Blutfluss genauer bestimmt werden als durch manuelle Markierung der Gefäße (2). Eine manuelle Markierung erfolgte nur wenn die Software den Gefäßdurchmesser nicht automatisch erkennen konnte. Dies war der Fall wenn die Strömung zu heterogen war oder das Gefäß ungünstig angeschnitten war.

Abbildung 8 zeigt die Oberfläche der Software MRicp. Nach dem Öffnen der Phasenkontrastsequenz kann man mit den dargestellten Symbolen (RICA, LICA, RVA, LVA) die entsprechenden Gefäße markieren.



**Abbildung 8: Software MRicp zur Flussbestimmung durch die Halsgefäße**

Anhand der Graustufen der in der markierten Fläche enthaltenen Pixel, die für eine bestimmte Flussgeschwindigkeit typisch sind, errechnet die Software MRicp den Fluss und die Fläche der markierten Region of Interest (ROI). Soweit möglich werden Artefakte, sogenannte Alias, automatisch oder manuell durch Anpassung der Geschwindigkeitskodierung (velocity encoding=VENC) korrigiert. Die Software berechnet jeweils die Fläche mm<sup>2</sup> und den Volumenstrom in ml/Minute für die entsprechenden Gefäße (RICA, LICA, RVA, LVA). Durch die Addition dieser vier Werte konnte der TCBF in ml/min berechnet werden. Tabelle 3 fasst die ermittelten Flusswerte zusammen.

Flussparameter	Abkürzung	Einheit
Rechte A. carotis interna	RICA	ml/min
Linke A. carotis interna	LICA	ml/min
Rechte A. vertebralis	RVA	ml/min
Linke A. vertebralis	LVA	ml/min
Totaler zerebraler Blutfluss	TCBF	ml/min

**Tabelle 3: Zusammenfassung der untersuchten Flussparameter**

Abbildung 9 zeigt die markierten arteriellen und venösen Gefäße (RICA, LICA, RVA, LVA, RVJ, LVJ) in einer Schicht der Phasenkontrastsequenz.

Die Ergebnisse der Berechnungen der MRicp-Software werden als sogenannter MRicp Report ausgegeben. Nachdem die Gefäße markiert wurden, erfolgte die Berechnung durch die Software. Die Ergebnisse der Blutflussmessungen und weitere Ergebnisse sind im MRicp Report aufgeführt. Abbildung 10 zeigt den MRicp Report für einen der Probanden.

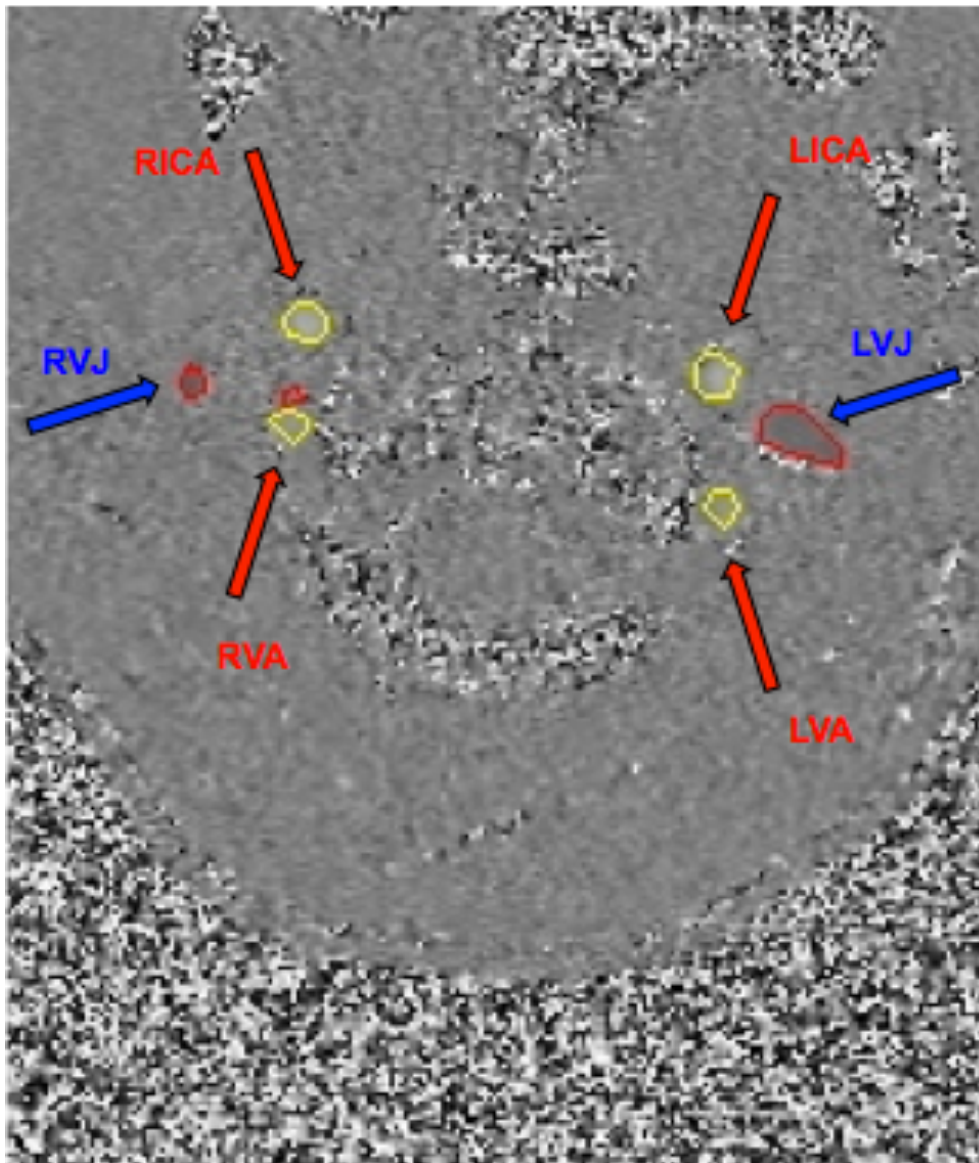


Abbildung 9: Markierte Gefäße in der MRicp Software

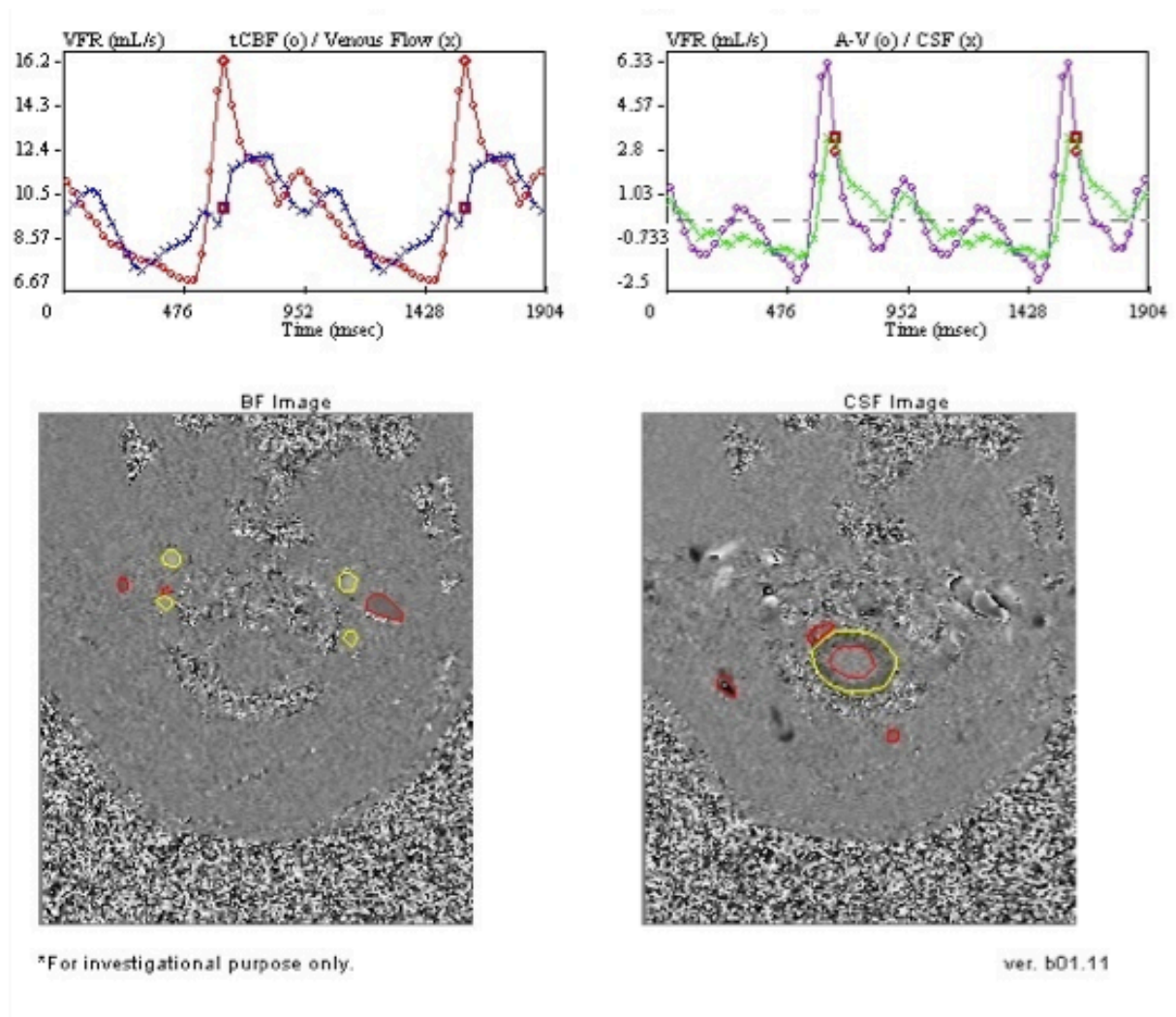


Abbildung 10: MRicp Report

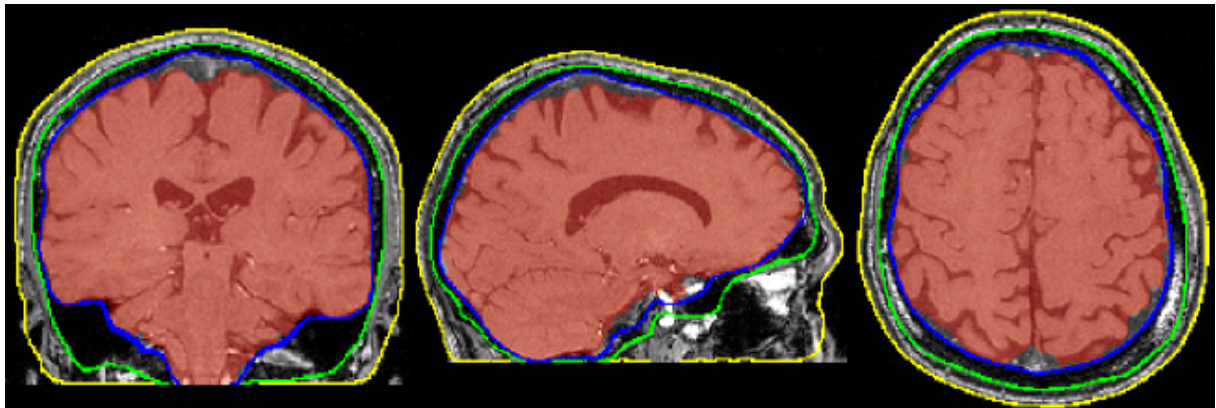
### 2.3.2 Quantitative Bestimmung des Hirnvolumens

Das Hirnvolumen wurde anhand der T1-gewichteten, dreidimensionalen MPRAGE-Sequenz bestimmt. Die Berechnung des Hirnvolumens erfolgte mithilfe des Brain Extraction Tools (BET), einer Software der FMRIB Software Library (FSL, Oxford Centre for Functional MRI of the Brain) und der Software 3D Slicer 3.6.4-beta (Harvard Medical School, Surgical Planning Laboratory, Brigham & Women's Hospital Boston Massachusetts (MA), USA). Beide Programme sind frei im Internet verfügbar und unter <http://www.fmrib.ox.ac.uk/analysis/research/bet/> bzw. [www.slicer.org](http://www.slicer.org) erhältlich (64, 75, 87).

Als erster Schritt wurde mit dem BET eine Maske (Schablone) der dem Gehirn zugehörigen Anteile erstellt. Das BET kann aus einer Aufnahme des gesamten Kopfes alle nicht dem Gehirn zugehörigen Bildanteile entfernen. Die Berechnung dauerte wenige Minuten pro Datensatz. Es entstand für jeden Probanden ein Umriss des Gehirns einschließlich der

äußeren Liquorräume. In Abbildung 11 ist die Extraktion des Hirngewebes mithilfe des BET dargestellt. Die rot markierte Fläche stellt die als Hirngewebe erkannten Areale dar. Zwischen der blauen und der grünen Linie befinden sich die äußeren Liquorräume. Zwischen der grünen und der gelben Linie befindet sich der Schädelknochen.

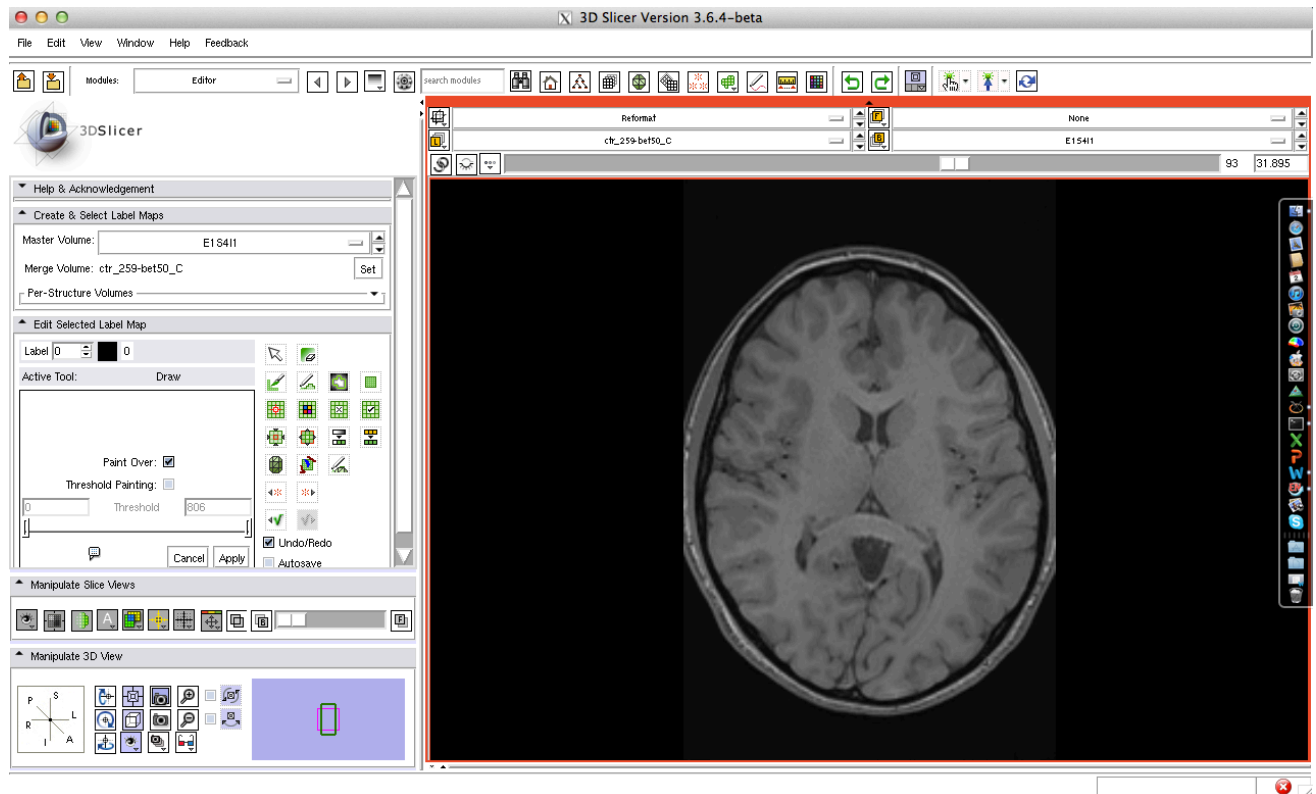
Die dabei regelmäßig auftretenden Markierungsfehler an den Grenzen zwischen Gehirn, Liquor und Schädelknochen im Bereich der Frontobasis der beiden Orbitae und des Kleinhirns wurden manuell korrigiert.



**Abbildung 11: Extraktion des Hirngewebes mithilfe des BET aus (23)**

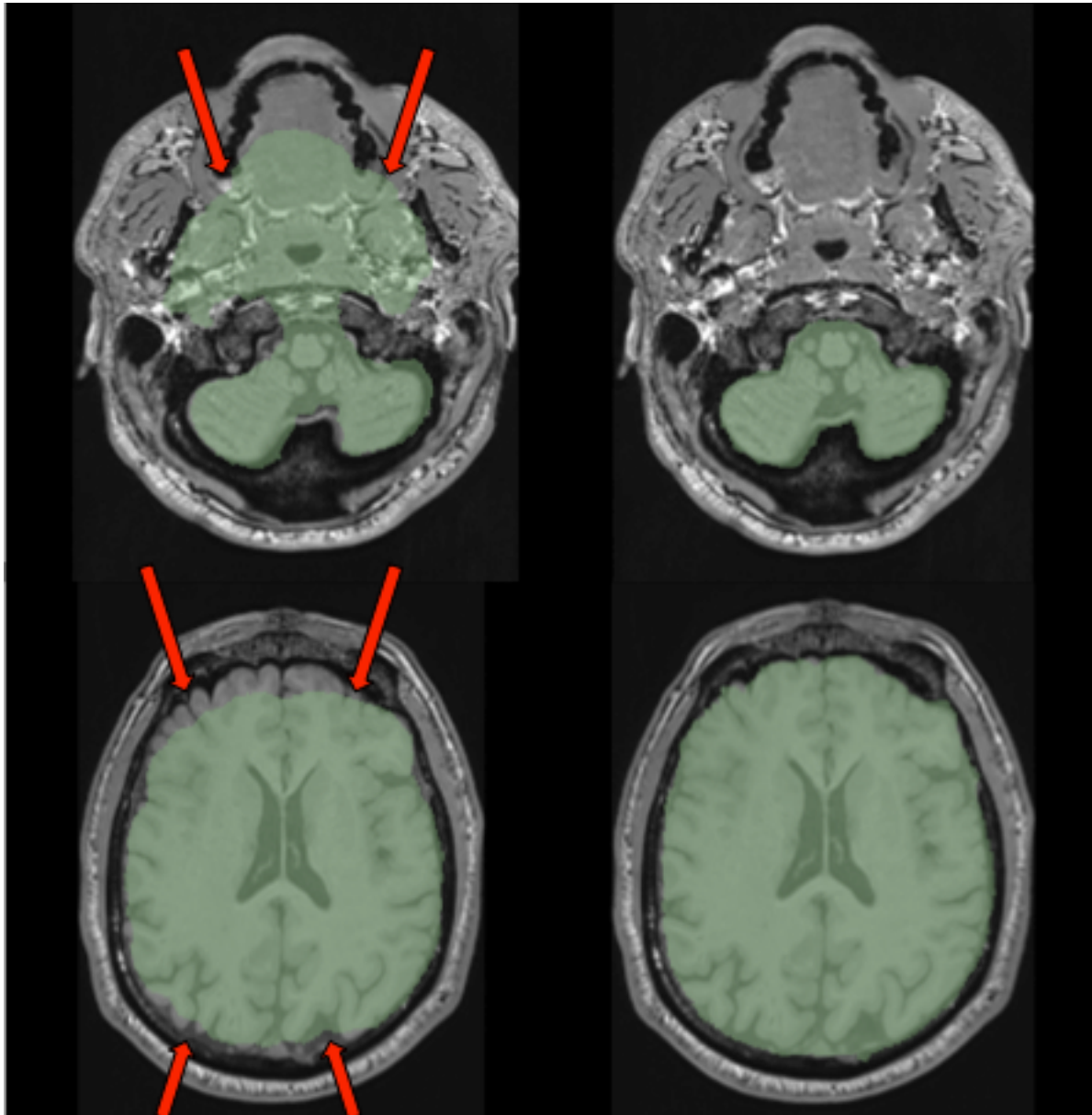
Die manuelle Korrektur erfolgte mit der Software 3D Slicer (Abbildung 12). An den fehlerhaften Stellen konnte die Maske erweitert oder reduziert werden. Ebenso konnten fehlende Teile ergänzt oder fälschlicherweise als Gehirn erkannte Areale entfernt werden. Zunächst wurde die MPRAGE-Sequenz dafür in der Software 3D Slicer geöffnet. Dann wurde die mit BET erstellte Maske ebenfalls geöffnet. Die Maske lag nun wie eine Schablone über der MPRAGE-Sequenz. Manuell konnten nun die fehlerhaften Stellen korrigiert werden.





**Abbildung 12: Software 3D Slicer (Version 3.6.4- beta) mit eingeladener MPRAGE- Sequenz**

Für die Korrektur gab es in der 3D Slicer Software verschiedene Bearbeitungsoptionen. Je nach Größe der Fehler konnten kleinere oder größere Maskenanteile entfernt oder hinzugefügt werden. Das Ergebnis war eine farbige, den Umrissen des Gehirns angepasste, Maske (26, 63, 65). Abbildung 13 zeigt zwei Schichten einer Maske vor und nach Bearbeitung mit 3D Slicer. Im oberen Teil sieht man eine Schicht des Kleinhirns. Links ist die Maske vor der Bearbeitung, rechts nach der Bearbeitung mit 3 D Slicer dargestellt. Im unteren Teil ist eine Schicht des Großhirns zu sehen, links vor der Bearbeitung, rechts nach der Bearbeitung. Die roten Pfeile markieren links die fehlerhaften Stellen, rechts wurden diese Stellen bereits korrigiert.



**Abbildung 13: Masken vor und nach Bearbeitung mit 3D Slicer**

Anschließend wurde das Volumen der korrigierten Masken, also das Gesamtvolumen des Gehirns (gray matter white matter=GMWM) berechnet. Auch das Volumen der einzelnen Kompartimente, also grauer (gray matter=GM) und weißer Substanz (white matter=WM), wurde berechnet. Die Berechnung erfolgte mittels eines Skripts in der Programmiersprache Python. Diese Formel ermittelte die farbig markierten Voxel der Masken und berechnete darauf basierend das Hirnvolumen. Für die Auswertung mussten die Masken im nrrd-Format gespeichert worden sein.



## **2.4 Normalisierter zerebraler Blutfluss**

Nach der Bestimmung des TCBFs und des Hirnvolumens konnte der nTCBF berechnet werden. Die Berechnung erfolgte durch die Division des TCBF durch das Hirnvolumen. Die Einheit des berechneten nTCBF ist  $\text{ml/min/cm}^3$ . In Tabelle 4 sind alle berechneten Fluss- und Volumenparameter zusammengefasst.

Parameter	Abkürzung	Einheit
Rechte A. carotis interna	RICA	ml/min
Linke A. carotis interna	LICA	ml/min
Rechte A. vertebralis	RVA	ml/min
Linke A. vertebralis	LVA	ml/min
Totaler zerebraler Blutfluss	TCBF	ml/min
Gesamthirnvolumen	GMWM	cm <sup>3</sup>
Graue Substanz	GM	cm <sup>3</sup>
Weißer Substanz	WM	cm <sup>3</sup>
Normalisierter zerebraler Blutfluss	nTCBF	ml/min/cm <sup>3</sup>

**Tabelle 4: Zusammenfassung aller Fluss- und Volumenparameter (RICA=rechte A.carotis interna, LICA=linke A.carotis interna, RVA=rechte A.vertebralis, LVA=linke A.vertebralis, TCBF=totaler zerebraler Blutfluss, GMWM=Gesamthirnvolumen, GM=graue Substanz, WM=weiße Substanz, nTCBF=normalisierter totaler zerebraler Blutfluss)**

## 2.5 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung aller erhobenen Daten erfolgte mit Excel (Microsoft Office Version 2011) und R 2.13.2 für Windows (R Development Core Team, Vienna, Austria).

Es wurde eine deskriptive Statistik für jede Altersgruppe und beide Geschlechter berechnet. Diese beinhaltete Mediane und Interquartilsabstände, da die berechneten Ergebnisse für TCBF, RICA, LICA, RVA, LVA, nTCBF, GM, WM und GMWM nicht symmetrisch verteilt sind.

Der Einfluss von Alter und Geschlecht auf TCBF, RICA, LICA, RVA, LVA, nTCBF, GM, WM und GMWM wurden mittels linearer Regression modelliert, wobei die Endpunkte mithilfe einer Power-Transformation umgewandelt wurden, um die Normalverteilungsannahme des Regressionsmodells zu erfüllen. Zudem wurde mittels fraktionaler Polynome (69) überprüft, ob ein nicht-linearer Zusammenhang zwischen dem errechnetem Fluss- bzw. Volumenwert und dem Alter besteht. Der Regressionskoeffizient für Alter und Geschlecht quantifiziert den Effekt bezüglich der berechneten Ergebnisse. Ob die Regressionskoeffizienten statistisch signifikant von null verschieden waren wurde mithilfe eines t-Tests für die entsprechenden Regressionskoeffizienten beurteilt. Das Signifikanzniveau des p-Werts für diesen t-Test wurde für  $>0,05$  als nicht signifikant und für  $<0,05$  als signifikant definiert. War der p-Wert  $\leq 0,05$  (=5%), wurde die Nullhypothese verworfen und ein statistischer Zusammenhang angenommen.

### **3 Ergebnisse**

Es wurden insgesamt 177 konsekutive, neurologisch gesunde Probanden im Alter zwischen 3 und 69 Jahren in die Studie eingeschlossen. Nach Prüfung der MRT-Datenqualität bezüglich der Auswertbarkeit des zerebralen Blutflusses und der Volumetrie des Hirnvolumens konnten die Datensätze von 148 Probanden in die statistische Analyse eingeschlossen werden. 27 der ursprünglich untersuchten Probanden wurden ausgeschlossen, da die Phasenkontrastsequenz aufgrund von Bewegungs- und Pulsationsartefakten nicht auswertbar war; zwei Probanden wurden aufgrund ungenügender Datenqualität durch Bewegungsartefakte der MPRAGE-Sequenz ausgeschlossen.

68 der 148 in die Auswertung eingeschlossenen Probanden waren männlich (45,9%) und 80 weiblich (54,1%). Der Altersmedian der männlichen Probanden lag bei 24,0 Jahren (Altersspanne 5- 64, Interquartilsabstand 25) der Altersmedian der Frauen bei 27,5 Jahren (Altersspanne 3- 69, Interquartilsabstand 29).

Wir teilten die Probanden in sechs Altersgruppen ein: 3-9 Jahre, 10-15 Jahre, 16-20 Jahre, 21-40 Jahre, 41-60 Jahre und >60 Jahre. Da in den ersten 20 Lebensjahren größere Veränderungen im Blutfluss auftreten, wählten wir dort kleinere Abstände als im Alter zwischen 20 und 60 Jahren.

#### **3.1 Flusswerte**

Wir bestimmten den Fluss durch RICA, LICA, LVA, RVA und den TCBF.

##### **3.1.1 Aa. carotides internae**

Wir betrachteten zunächst den Fluss durch jede einzelne der vier untersuchten Arterien.

Der Blutfluss durch die RICA und LICA nahm mit zunehmendem Alter nicht-linear ( $p < 0.0001$ ) ab. Das Geschlecht hatte keinen signifikanten Effekt auf das Ergebnis. Die Abbildungen 14 und 15 zeigen die Abnahme des Blutflusses durch die RICA und LICA im Altersverlauf. Auf der x-Achse ist jeweils das Alter in Jahren aufgetragen, auf der y-Achse der Blutfluss durch die RICA und LICA in ml/min. Die Tabellen 5 und 7 zeigen die Flusswerte der Probanden aufgeteilt in die sechs verschiedenen Altersgruppen. Die Tabelle 6 und 8 stellt die durchschnittlichen Flusswerte aller Probanden (3-69 Jahre) sowie die der männlichen und weiblichen Probanden dar.

Wir betrachteten zunächst den Fluss durch die RICA (Abbildung 14, Tabellen 5 und 6).

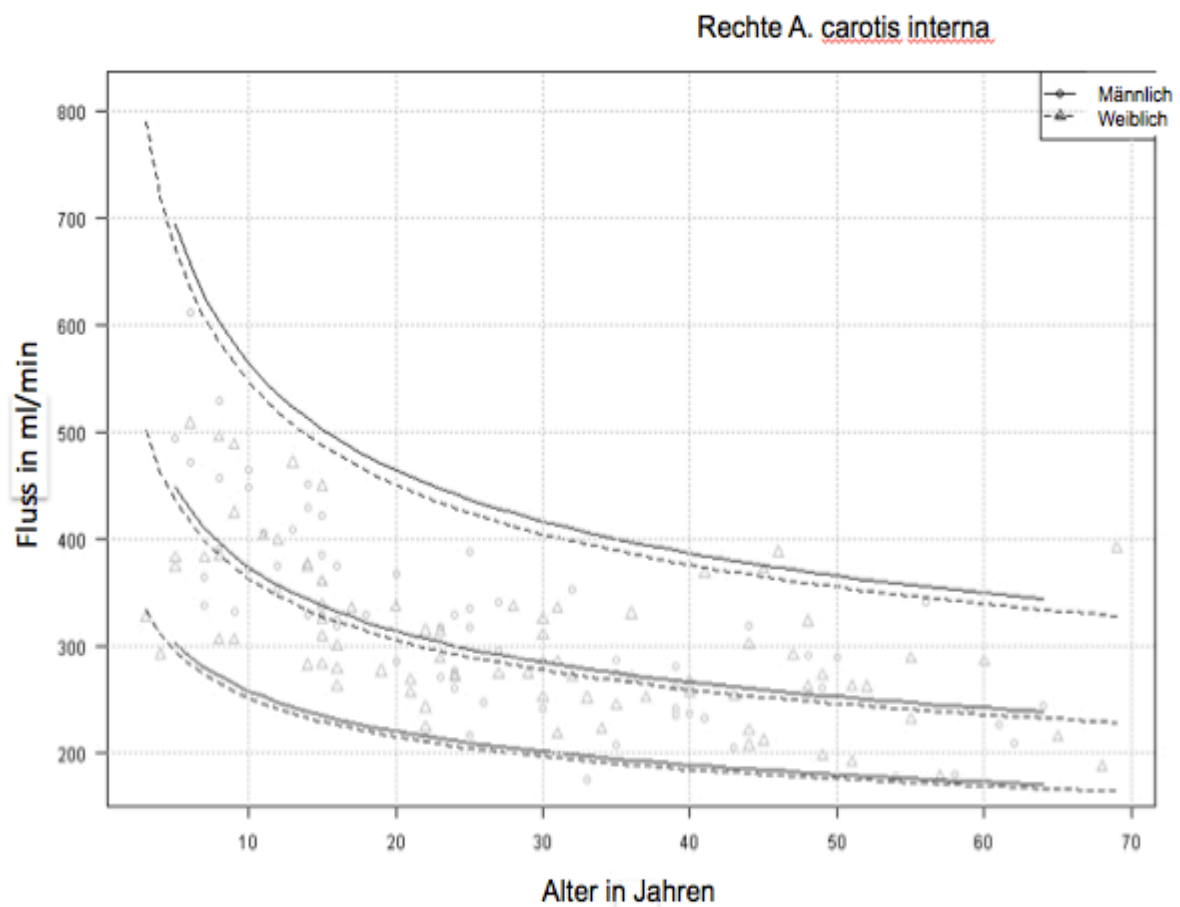


Abbildung 14: Fluss durch die RICA im Altersverlauf bei männlichen (o und durchgezogene Linie) und weiblichen ( $\Delta$  und gestrichelte Linie) Probanden

Parameter		5-9J (n=21)	10-15J (n=26)	16-20J (n=12)	21-40J (n=52)	41-60J (n=31)	60-69J (n=6)
RICA (ml/min)	Median	384,7	375,6	322,6	271,0	261,1	220,4
	Interquartilsabstand	150,8	77,0	52,2	64,7	75,1	29,8

Tabelle 5: Flusswerte durch die RICA der Probanden nach Altersgruppen

Parameter		3-69J (n=148)	männlich (n=68)	weiblich (n=80)
RICA (ml/min)	Median	297,7	319,5	288,2
	Interquartilsabstand	109,6	121,1	77,8

**Tabelle 6: Flusswerte durch die RICA aller Probanden sowie getrennt der männlichen und der weiblichen Probanden**

Dann betrachteten wir den Fluss durch die LICA (Abbildung 15, Tabellen 7 und 8).

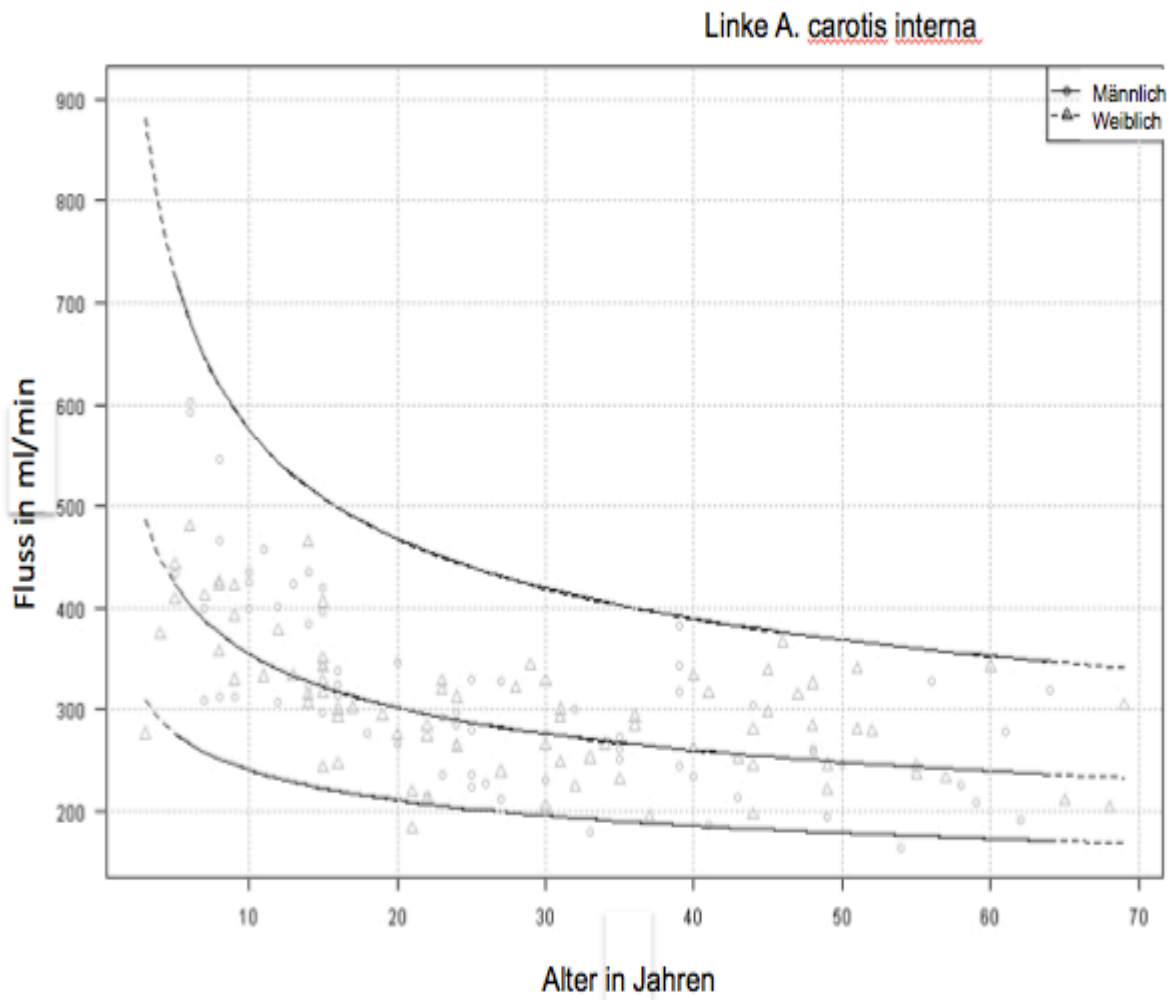


Abbildung 15: Fluss durch die LICA bei männlichen (o und durchgezogene Linie) und weiblichen (Δ und gestrichelte Linie) Probanden

Parameter		5-9J	10-15J	16-20J	21-40J	41-60J	60-69J
		(n=21)	(n=26)	(n=12)	(n=52)	(n=31)	(n=6)
LICA (ml/min)	Median	410,9	363,4	296,8	265,2	257,3	244,0
	Interquartilsabstand	85,5	92,6	41,2	66,9	80,2	92,6

Tabelle 7: Flusswerte durch die LICA der Probanden nach Altersgruppen

Parameter		3-69J (n=148)	männlich (n=68)	weiblich (n=80)
LICA  (ml/min)	Median	299,6	301,8	298,5
	Interquartilsabstand	95,1	110,1	84,3

**Tabelle 8: Flusswerte durch die LICA aller Probanden sowie getrennt der männlichen und der weiblichen Probanden**

### **3.1.2 Aa. vertebrales**

Auch in den RVA und LVA nimmt der Blutfluss im Altersverlauf nicht-linear ( $p < 0.0001$ ) ab. Es gab auch hier keinen signifikanten Unterschied zwischen Männern und Frauen. Die Abbildungen 16 und 17 zeigen die Abnahme des Blutflusses durch die RVA und LVA im Altersverlauf. Auf der x-Achse ist das Alter in Jahren aufgetragen, auf der y-Achse der Blutfluss durch die RVA und LVA in ml/min. In den Tabellen 9 und 11 sind jeweils die Flusswerte der Probanden aufgeteilt in die sechs verschiedenen Altersgruppen dargestellt. Die Tabellen 10 und 12 zeigen die durchschnittlichen Flusswerte aller Probanden (3-69 Jahre) sowie die der männlichen und weiblichen Probanden.

Wir betrachteten zunächst den Fluss durch die RVA (Abbildung 16, Tabellen 9 und 10).



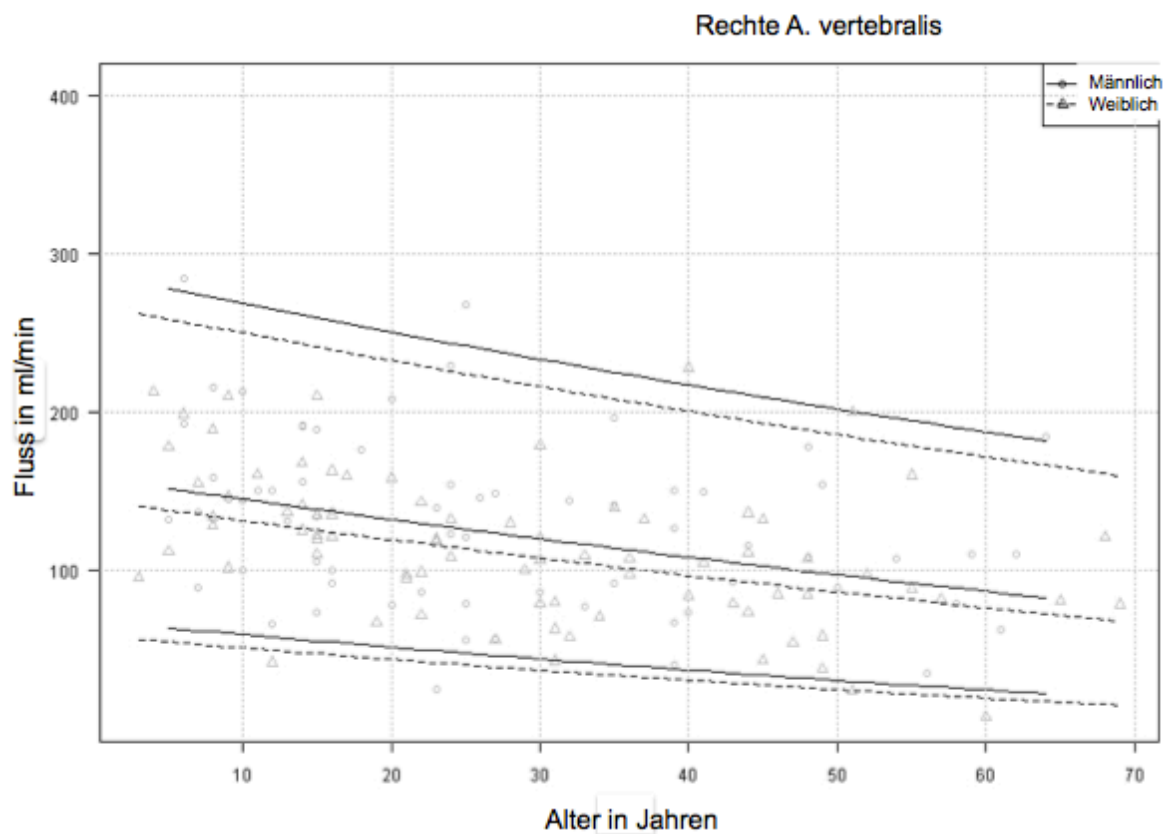


Abbildung 16: Fluss durch die RVA bei männlichen (o und durchgezogene Linie) und bei weiblichen (Δ und gestrichelte Linie) Probanden

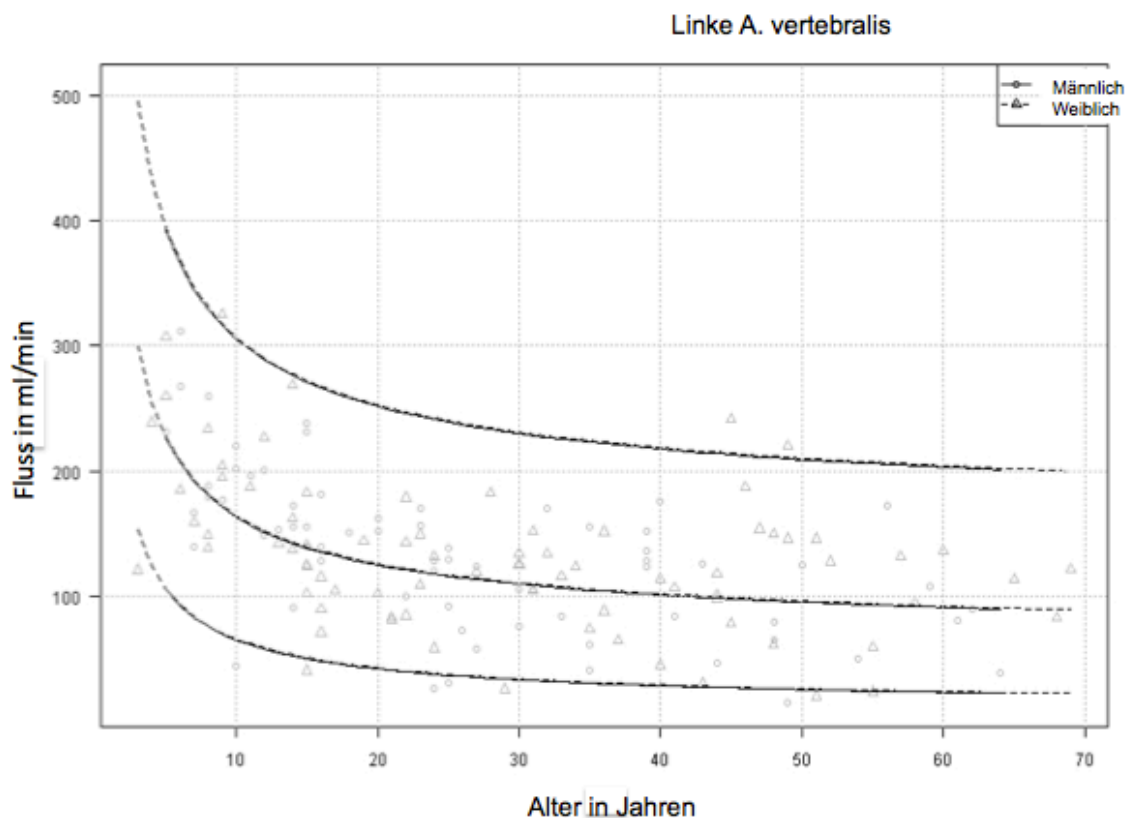
Parameter		5-9J	10-15J	16-20J	21-40J	41-60J	60-69J
		(n=21)	(n=26)	(n=12)	(n=52)	(n=31)	(n=6)
RVA (ml/min)	Median	146,5	135,5	136,0	106,5	91,9	95,1
	Interquartilsabstand	60,9	40,3	62,7	61,0	37,5	39,3

Tabelle 9: Flusswerte durch die RVA der Probanden nach Altersgruppen

Parameter		3-69J (n=148)	männlich (n=68)	weiblich (n=80)
RVA (ml/min)	Median	119,9	131,1	110,0
	Interquartilsabstand	64,9	65,1	55,9

**Tabelle 10: Flusswerte durch die RVA aller Probanden sowie getrennt der männlichen und der weiblichen Probanden**

Dann betrachteten wir den Fluss durch die LVA. Die Veränderungen im Altersverlauf zeigen Abbildung 17 und die Tabellen 11 und 12.



**Abbildung 17: Fluss durch die LVA bei männlichen (o und durchgezogene Linie) und bei weiblichen (Δ und gestrichelte Linie) Probanden**

Parameter		5-9J (n=21)	10-15J (n=26)	16-20J (n=12)	21-40J (n=52)	41-60J (n=31)	60-69J (n=6)
<b>LVA</b>  (ml/min)	Median	195,2	155,4	134,2	119,8	107,2	86,4
	Interquartilsabstand	92,6	61,7	47,2	54,4	78,0	26,1

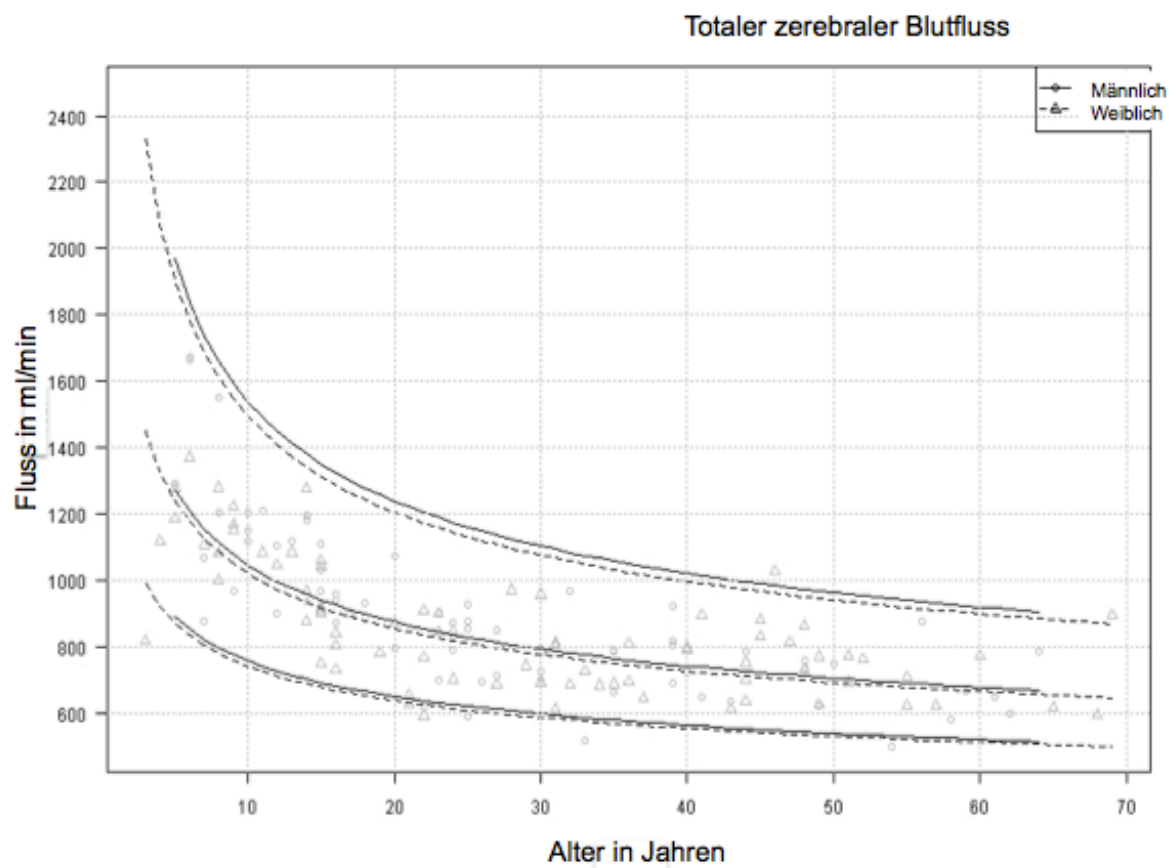
**Tabelle 11: Flusswerte durch die LVA der Probanden nach Altersgruppen**

Parameter		3-69J (n=148)	männlich (n=68)	Weiblich (n=80)
<b>LVA</b>  (ml/min)	Median	129,0	137,7	125,4
	Interquartilsabstand	34,6	82,5	52,4

**Tabelle 12: Flusswerte durch die LVA aller Probanden sowie getrennt der männlichen und der weiblichen Probanden**

### 3.1.3 Totaler zerebraler Blutfluss

Der TCBF wird definiert als die Summe der Flüsse durch RICA, LICA, RVA und LVA. Der TCBF betrug insgesamt zwischen 499 und 1.671 ml/min. Im Altersverlauf nahm der TCBF nicht-linear ab ( $p < 0.0001$ ). Das Geschlecht hatte dabei keinen signifikanten Effekt auf den TCBF. Abbildung 18 zeigt die Abnahme des TCBF im Altersverlauf. Auf der x-Achse ist das Alter in Jahren aufgetragen, auf der y-Achse der TCBF in ml/min. In Tabelle 13 ist den TCBF der Probanden aufgeteilt in die sechs verschiedenen Altersgruppen dargestellt. Tabelle 14 zeigt die durchschnittlichen Flusswerte aller Probanden (3-69 Jahre) sowie die der männlichen und weiblichen Probanden.



**Abbildung 18: TCBF bei männlichen (o und durchgezogene Linie) und bei weiblichen (Δ und gestrichelte Linie) Probanden**

Parameter		5-9J	10-15J	16-20J	21-40J	41-60J	60-69J
		(n=21)	(n=26)	(n=12)	(n=52)	(n=31)	(n=6)
TCBF (ml/min)	Median	1.168,6	1.070,2	872,7	776,1	735,4	632,9
	Interquartilsabstand	199,5	174,9	134,8	156,9	143,4	148,3

**Tabelle 13: TCBF der Probanden nach Altersgruppen**

Parameter		3-69J (n=148)	männlich (n=68)	weiblich (n=80)
TCBF (ml/min)	Median	831,3	871,7	808,8
	Interquartilsabstand	271,7	351,4	258,8

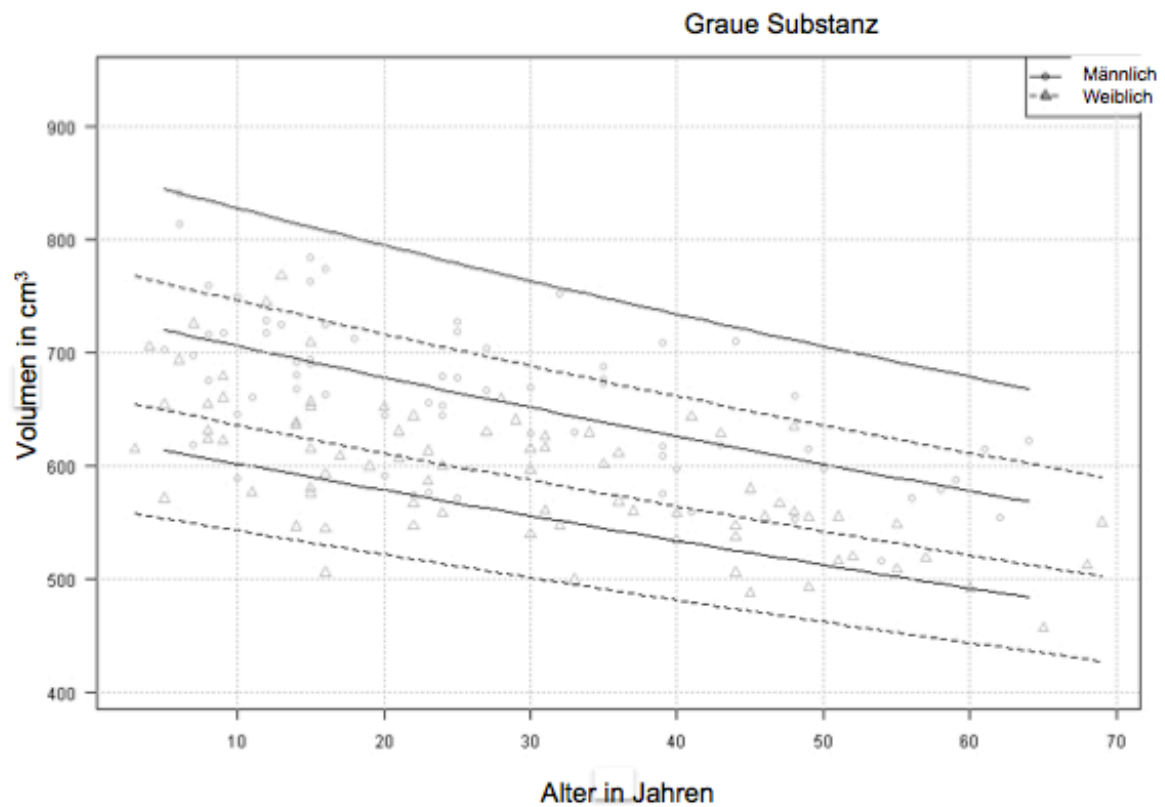
**Tabelle 14: TCBF aller Probanden sowie getrennt der männlichen und weiblichen Probanden**

## **3.2 Hirnvolumen**

Neben dem Gesamthirnvolumen (GMWM) bestimmten wir die Volumina der einzelnen Kompartimente, also von GM und WM.

### **3.2.1 Graue Substanz**

Das Volumen der GM nahm im Altersverlauf ab ( $p < 0.0001$ ). Diese Abnahme ist in Abbildung 19 dargestellt. Das Geschlecht hatte einen signifikanten Effekt auf das Volumen der GM. Die männlichen Probanden hatten ein größeres Volumen der GM als die weiblichen ( $p < 0.0001$ ). In Tabelle 15 sind die Volumenwerte der GM für jede der sechs Altersgruppen dargestellt. Tabelle 16 zeigt die durchschnittlichen Volumenwerte aller Probanden (3-69 Jahre) sowie die der männlichen und weiblichen Probanden.



**Abbildung 19: Volumina der grauen Substanz bei männlichen (o und durchgezogene Linie) und bei weiblichen (Δ und gestrichelte Linie) Probanden**

Parameter		5-9J	10-15J	16-20J	21-40J	41-60J	60-69J
		(n=21)	(n=26)	(n=12)	(n=52)	(n=31)	(n=6)
<b>GM</b> (cm <sup>3</sup> )	Median	678,9	673,9	626,8	615,1	554,9	552,3
	Interquartilsabstand	85,6	86,6	83,2	80,9	73,4	78,1

**Tabelle 15: Volumina der grauen Substanz der Probanden nach Altersgruppen**

Parameter		3-69J (n=148)	männlich (n=48)	weiblich (n=80)
GM (cm <sup>3</sup> )	Median	620,4	667,4	594,2
	Interquartilsabstand	105,6	97,1	84,4

**Tabelle 16: Volumina der grauen Substanz aller Probanden sowie getrennt der männlichen und der weiblichen Probanden**

### 3.2.2 Weiße Substanz

Das Volumen der weißen Substanz (WM) nahm im Altersverlauf nicht ab. Das Geschlecht hatte einen signifikanten Einfluss auf das Volumen der WM. In Abbildung 20 ist das Volumen der WM dargestellt. Auf der x-Achse ist das Alter der Probanden in Jahren, auf der y-Achse das Volumen der WM in cm<sup>3</sup> dargestellt. In Tabelle 17 sind die Volumenwerte der WM für jede der sechs verschiedenen Altersgruppen dargestellt. Tabelle 18 zeigt die durchschnittlichen Volumenwerte aller Probanden (3-69 Jahre) sowie die der männlichen und weiblichen Probanden.

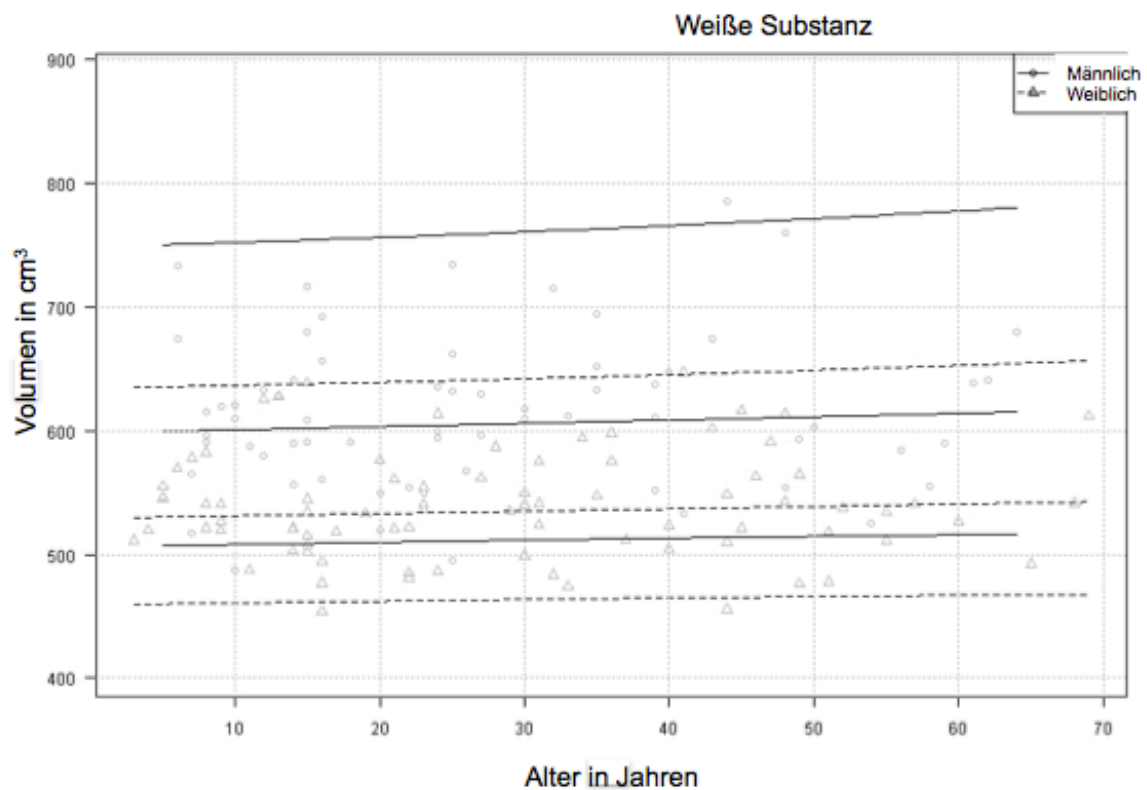


Abbildung 20 Volumina der weißen Substanz bei männlichen (o und durchgezogene Linie) und bei weiblichen (Δ und gestrichelte Linie) Probanden

Parameter		5-9J	10-15J	16-20J	21-40J	41-60J	60-69J
		(n=21)	(n=26)	(n=12)	(n=52)	(n=31)	(n=6)
<b>WM</b> (cm <sup>3</sup> )	Median	555,3	588,4	541,2	564,6	553,5	625,4
	Interquartilsabstand	64,0	106,0	67,8	80,4	71,6	81,1

Tabelle 17: Volumina der weißen Substanz der Probanden nach Altersgruppen

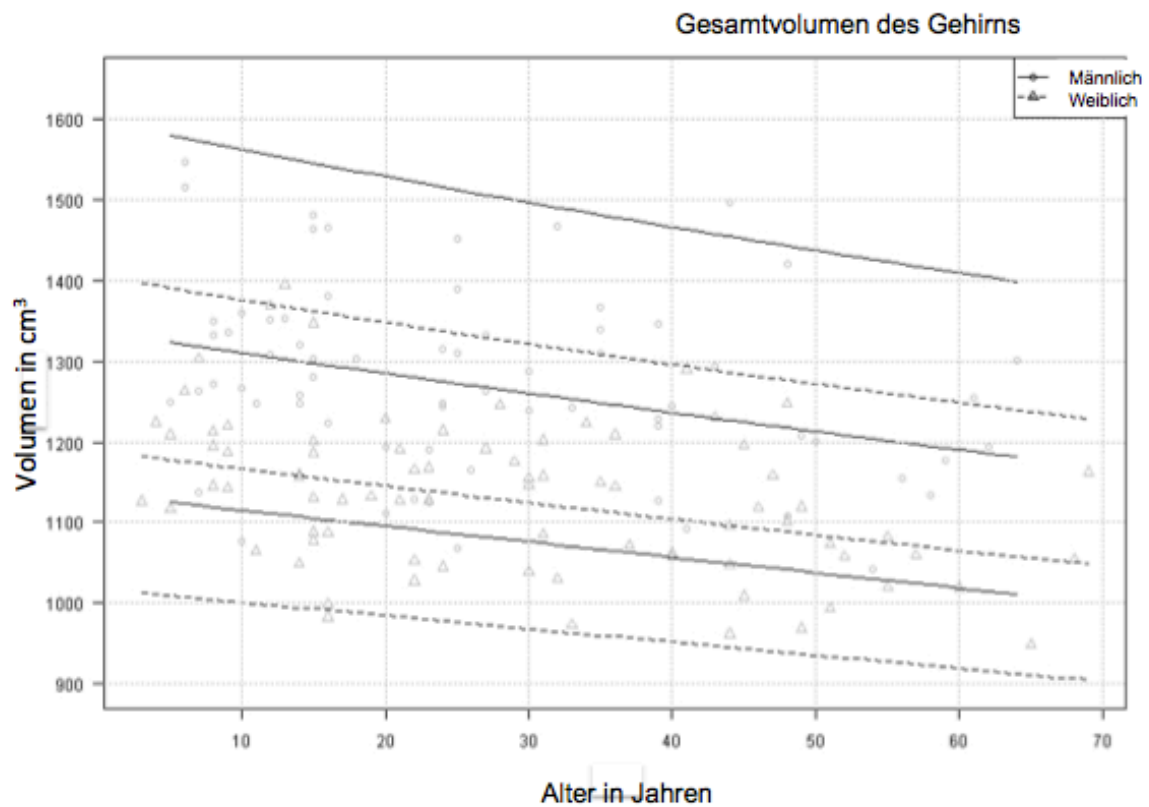


Parameter		3-69J (n=148)	Männlich (n=68)	Weiblich (n=80)
<b>WM</b>  (cm <sup>3</sup> )	Median	561,2	610,0	534,6
	Interquartilsabstand	89,5	73,6	52,4

**Tabelle 18: Volumina der weißen Substanz aller Probanden sowie getrennt von männlichen und der weiblichen Probanden**

### **3.2.3 Gesamtvolumen grauer und weißer Substanz**

Als Gesamtvolumen wurde die Summe der Volumina aus GM und WM (GMWM) definiert. Auch das Gesamtvolumen nahm im Altersverlauf signifikant ab ( $p < 0.0001$ ). Das Geschlecht hatte einen signifikanten Einfluss auf GMWM. Abbildung 21 zeigt die Abnahme von GMWM. Auf der x-Achse ist das Alter in Jahren dargestellt, auf der y-Achse GMWM in cm<sup>3</sup>. In Tabelle 19 sind die Volumenwerte der GMWM für jede der sechs Altersgruppen dargestellt. Tabelle 20 zeigt die durchschnittlichen Volumenwerte aller Probanden (3-69 Jahre) sowie die der männlichen und weiblichen Probanden.



**Abbildung 21: Gesamtvolumen des Gehirns bei männlichen (o und durchgezogene Linie) und bei weiblichen (Δ und gestrichelte Linie) Probanden**

Parameter		5-9J	10-15J	16-20J	21-40J	41-60J	60-69J
		(n=21)	(n=26)	(n=12)	(n=52)	(n=31)	(n=6)
<b>GMWM</b> (cm <sup>3</sup> )	Median	1.224,0	1.262,0	1.163,2	1.191,0	1.107,0	1.178,3
	Interquartilsabstand	117,0	193,0	142,2	119,0	146,3	158,4

**Tabelle 19: Gesamtvolumen des Gehirns der Probanden nach Altersgruppen**

Parameter		3-69J (n=148)	männlich (n=68)	weiblich (n=80)
<b>GMWM</b>  (cm <sup>3</sup> )	Median	1.192,8	1.265,0	1.131,1
	Interquartilsabstand	164,1	141,0	136,4

**Tabelle 20: Gesamtvolumen des Gehirns aller Probanden sowie getrennt der männlichen und der weiblichen Probanden**

### 3.3 Normalisierter zerebraler Blutfluss

Adjustierten wir den TCBF um das Hirnvolumen, nahm dieser mit zunehmendem Alter nicht-linear ( $p < 0.0001$ ) ab. Abbildung 22 zeigt diese Abnahme. Auf der x-Achse ist das Alter in Jahren dargestellt, auf der y-Achse der nTCBF ml/min/cm<sup>3</sup>. In Tabelle 21 sind die Werte des nTCBF für jede der sechs verschiedenen Altersgruppen dargestellt. Tabelle 22 zeigt die durchschnittlichen Werte des nTCBF aller Probanden (3-69 Jahre) sowie die der männlichen und weiblichen Probanden.

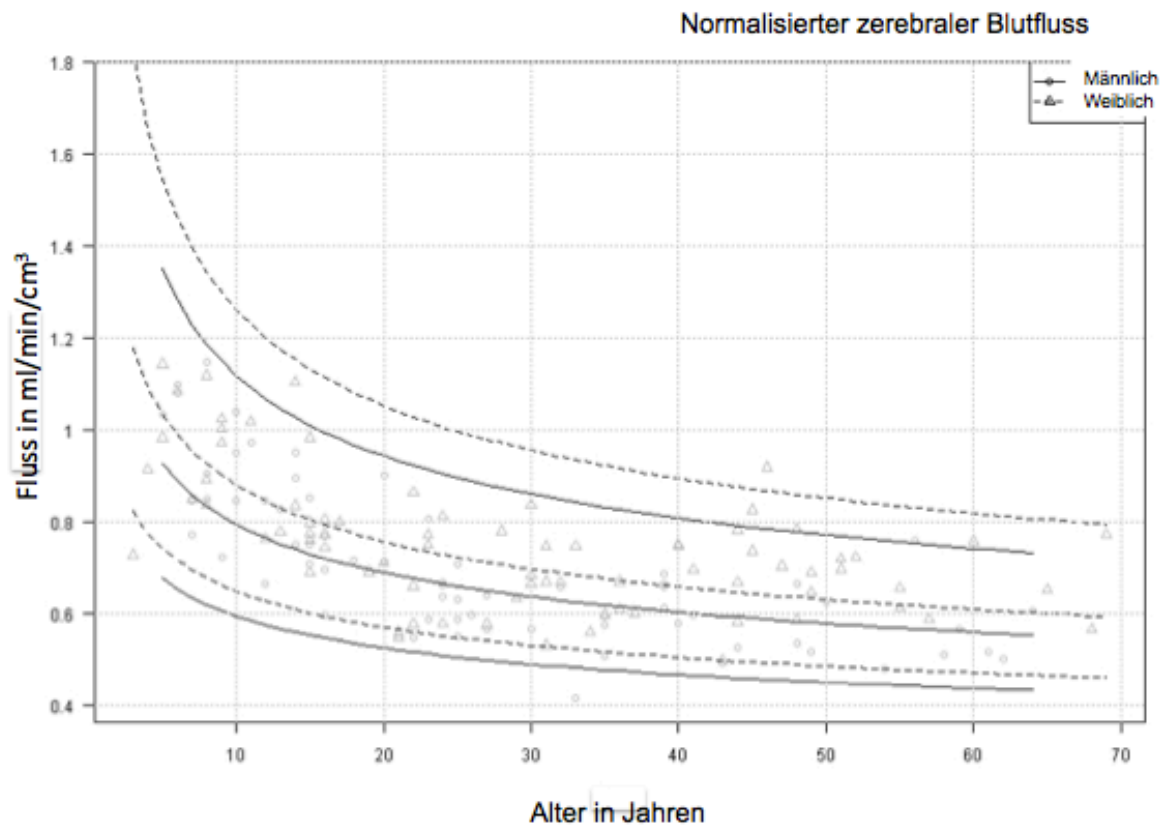


Abbildung 22: nTCBF bei männlichen (o und durchgezogene Linie) und bei weiblichen (Δ und gestrichelte Linie) Probanden

Parameter		5-9J	10-15J	16-20J	21-40J	41-60J	60-69J
		(n=21)	(n=26)	(n=12)	(n=52)	(n=31)	(n=6)
nTCBF (ml/min/cm <sup>3</sup> )	Median	0,9708	0,8296	0.7289	0.6338	0.6541	0.5842
	Interquartilsabstand	0,2316	0,1753	0.0732	0.1069	0.1479	0.1114

Tabelle 21: nTCBF der Probanden nach Altersgruppen

Parameter		3-69J (n=148)	männlich (n=68)	weiblich (n=80)
nTCBF (ml/min/cm <sup>3</sup> )	Median	0,7080	0,6642	0,7464
	Interquartilsabstand	0,2153	0,2326	0,1572

**Tabelle 22: nTCBF aller Probanden sowie getrennt der männlichen und der weiblichen Probanden**

## 4 Diskussion

Ausgangspunkt für die Durchführung der vorliegenden Arbeit war die bisher unzureichende Datenlage zum nTCBF.

Die Hypothesen unserer Arbeit waren zum einen dass der TCBF im Verhältnis zum Hirnvolumen konstant bleibt. Es gibt keine Unterschiede zwischen sehr großen oder sehr kleinen Gehirnen, zwischen Gehirnen von Männern und Frauen oder zwischen Kindern und Erwachsenen.

Eine weitere Hypothese war, dass der nTCBF im Altersverlauf konstant bleibt. Er nimmt proportional zur Abnahme des Gesamthirnvolumens ab.

Es sollten zudem Normwerte für Hirndurchblutung und Hirnvolumen erhoben werden.

Unsere Untersuchungen zeigten, dass sowohl der TCBF als auch das Hirnvolumen im Altersverlauf signifikant nicht-linear abnehmen. Der nTCBF nimmt im Altersverlauf jedoch ebenfalls ab. Das bedeutet, dass die Hirndurchblutung im Altersverlauf stärker abnimmt als das Hirnvolumen. Frauen haben im Durchschnitt einen höheren nTCBF als Männer. Bei einem im Durchschnitt kleineren Hirnvolumen haben Frauen also eine höhere Hirndurchblutung pro  $\text{cm}^3$ .

### 4.1 Hirnvolumen

In der vorliegenden Studie bestimmten wir neben dem Gesamtvolumen des Gehirns (gray matter white matter=GMWM) die Volumina der einzelnen Kompartimente, also die der grauen (gray matter=GM) und weißen Substanz (white matter=WM). Als Gesamtvolumen des Hirnparenchyms definierten wir die Summe aus GM und WM.

Das Hirnvolumen wurde anhand der T1-gewichteten, dreidimensionalen MPRAGE-Sequenz bestimmt. Die Berechnung des Hirnvolumens erfolgte mithilfe des Brain Extraction Tools (BET), einer Software der FMRIB Software Library (FSL, Oxford Centre for Functional MRI of the Brain) und der Software 3D Slicer 3.6.4-beta (40, 63). Nachdem zunächst eine Schablone mit der Software BET erstellt wurde, wurde diese manuell mittels der Software Slicer korrigiert. Durch die manuelle Korrektur jeder einzelnen Schicht entstehen sehr exakte Ergebnisse (66, 76, 90). Die von uns verwendete Methode ist durch eine Kombination aus automatischer und manueller Volumetrie relativ zeitaufwendig, aber dafür exakter als eine vollständig automatisierte Methode (42).

#### 4.1.1 Gesamtvolumen des Gehirns

Unsere Studie zeigte, dass das Gesamtvolumen des Hirnparenchyms im Altersverlauf signifikant nicht-linear abnimmt ( $p < 0.0001$ ). Bis zum 15. Lebensjahr erreicht das Volumen

des Gehirnparenchyms sein Höchstvolumen von durchschnittlich 1.262.0 cm<sup>3</sup>. Im Altersverlauf nimmt das Gesamtvolumen des Hirnparenchyms bis durchschnittlich 1.107.0 cm<sup>3</sup> ab. Diese Altersabhängigkeit wurde bereits in vielen Studien ähnlich beschrieben (6, 8, 25, 28, 36, 62). Einige Studien zeigten im Gegensatz zu unseren Ergebnissen eine lineare Abnahme des Hirnvolumens (6, 25, 28). Der Grund für die Abnahme des Hirnvolumens ist vermutlich der Verlust von Neuronen in der Großhirnrinde bzw. die Größenabnahme großer Neurone (80).

#### **4.1.2 Graue Substanz**

Wir zeigten außerdem, dass das Volumen der grauen Substanz im Altersverlauf signifikant abnimmt ( $p < 0.0001$ ). Das Volumen der grauen Substanz ist im Alter zwischen 5 und 9 Jahren mit durchschnittlich 678.9 cm<sup>3</sup> am größten. Bereits bis zum 15. Lebensjahr hat das Volumen der grauen Substanz um durchschnittlich 5 cm<sup>3</sup> abgenommen. Bei den über 60-jährigen betrug das Volumen der grauen Substanz durchschnittlich nur noch 552.3 cm<sup>3</sup>. Es wurde bereits beschrieben, dass das Volumen der grauen Substanz bis etwa zum 4. Lebensjahr zunimmt und dann etwa ab dem 9. Lebensjahr abnimmt (6, 8, 14, 25, 28, 62). Auch das Gesamtvolumen des Hirnparenchyms nimmt in unserer Studie ab. Das Volumen der weißen Substanz bleibt aber konstant, daher ist die Abnahme des Gesamtvolumens durch die Abnahme vom Volumen der grauen Substanz erklärbar. Im Gegensatz zu den früheren Studien die diese Unterschiede vor allem im Kindesalter beschrieben haben konnten wir die Veränderungen in allen Altersgruppen nachweisen.

#### **4.1.3 Weiße Substanz**

Unsere Studie zeigte, dass das Volumen der weißen Substanz im Altersverlauf nicht abnimmt. Das durchschnittliche Volumen lag zwischen dem 5. und 9. Lebensjahr bei 555.3 cm<sup>3</sup>, im Alter zwischen 21 und 40 bei 564.6 cm<sup>3</sup>. Im Alter von über 60 Jahren betrug das Volumen der weißen Substanz 625.4 cm<sup>3</sup>. In dieser Altersspanne untersuchten wir allerdings auch die kleinste Probandenanzahl ( $n = 6$ ), es könnte also ein falsch hohes Ergebnis durch die kleine Stichprobe entstanden sein. Ebenfalls könnte die Tatsache, dass nur gesunde ältere Probanden untersucht wurden, möglicherweise zu einer Verzerrung geführt haben. In der Literatur wird beschrieben dass das Volumen der weißen Substanz bis zur 4. Lebensdekade langsam zunimmt (14, 62). Diese Zunahme ist mit unseren Ergebnissen kongruent. Von einigen Autoren, die sehr große Probandenzahlen untersucht haben, wird das Volumen der weißen Substanz als im Alter konstant beschrieben (28, 62). Andere Autoren beschreiben eine geringe Abnahme im Alter. Diese untersuchten aber kleinere Probandenzahlen (6, 25) bzw. ausschließlich ältere Probanden über 55 Jahre (36).

#### **4.1.4 Abhängigkeit des Hirnvolumens vom Geschlecht**

In unserer Studie hatte das Geschlecht einen signifikanten Einfluss auf das Gesamtvolumen des Hirnparenchyms. Auch auf das Volumen der grauen Substanz hatte das Geschlecht einen signifikanten Effekt. Die männlichen Probanden hatten im Mittel ein um  $73,2 \text{ cm}^3$  größeres Volumen der grauen Substanz als die weiblichen ( $p < 0.0001$ ). Das Geschlecht hatte zudem einen signifikanten Einfluss auf das Volumen der weißen Substanz. In der Literatur ist die Abhängigkeit des Hirnvolumens vom Geschlecht bisher uneinheitlich beschrieben. Ge et al. fanden wie in unserer Studie signifikante Unterschiede zwischen Männern und Frauen hinsichtlich der Volumina des gesamten Hirnparenchyms und der grauen Substanz mit höheren Volumina bei Männern. Für das Volumen der weißen Substanz fanden die Autoren im Gegensatz zu unserer Studie jedoch keinen signifikanten Unterschied. Sie untersuchten allerdings nur 22 Männer und 32 Frauen (25). Courchesne et al. fanden keine geschlechtsspezifischen Unterschiede, weder beim Volumen der grauen Substanz, noch beim Volumen der weißen Substanz. Sie untersuchten 79 Männer, aber nur 37 Frauen (14). In beiden Studien wurde das Hirnvolumen ähnlich wie der in der vorliegenden Arbeit halbautomatisch bestimmt. Es erfolgte zunächst eine automatische Hirnextraktion und anschließend eine manuelle Korrektur. Allerdings nutzen wir Aufnahmen eines 3 Tesla Magnetresonanztomographen, die früheren Studien nutzen lediglich einen 1.5 Tesla Magnetresonanztomographen.

#### **4.2 Zerebraler Blutfluss**

Wir bestimmten die Flüsse durch beide Aa. carotides internae und durch beide Aa. vertebrales. Der TCBF berechnete sich aus der Summe der Flüsse durch diese Arterien.

Zur Bestimmung der Flusswerte nutzten wir die Technik der Phasenkontrastangiographie. Sie ermöglicht die nicht-invasive Bestimmung von intra- und extrakraniellen Flüssen und erfordert keine Gabe von Kontrastmittel, wodurch sie sich auch gut bei Probanden einsetzen lässt.

Die Phasenkontrastangiographie stellt als magnetresonanztomographisches Verfahren außerdem keine Strahlenbelastung für die Probanden dar (3, 10, 79). Nachteile der Phasenkontrastangiographie sind die relativ langen Untersuchungszeiten, die das Untersuchen von jungen Kindern erschwert und Kontraindikationen wie z.B. Herzschrittmacher oder andere Metallimplantate. Die Methode erlaubt nicht nur die reine Gefäßdarstellung sondern auch die Bestimmung von Flussrichtung, Flussgeschwindigkeit und die quantitative Bestimmung des Flussvolumens.



Die Bestimmung der Flüsse durch beide Aa. carotides internae und durch beide Aa. vertebrales und die Ermittlung des TCBF mittels der akquirierten Phasenkontrastsequenz erfolgte mithilfe der Software MRicp Version 1.11.10 (Alperin Non-invasive Diagnostics (AND), Miami, USA). Diese Software ermöglicht die automatische Flussbestimmung basierend auf der Phasenkontrastsequenz. Manuell mussten die Gefäße lediglich markiert werden, mittels der pulsationsbasierten Segmentation (PUBS-Methode) wurde das hindurch fließende Volumen dann automatisch berechnet (2). Diese pulsationsbasierte Segmentationstechniken von Lumina mit ungleichmäßigem Durchfluss sind manuellen Segmentationsverfahren zur Bestimmung von Volumenströmen überlegen (46). Die PUBS-Methode ist weitgehend unabhängig vom Anwender und daher eine objektive Methode, arterielle Blutflüsse zu bestimmen (46). Sie berücksichtigt alle Schichten einer Phasenkontrast-MRT-Sequenz und ist daher genauer als manuelle Verfahren zur Auswertung von Blutflüssen (2, 46). Es sollte jedoch beachtet werden dass diese automatisierte Methode minimal größere Volumina ergibt als manuelle Markierungsverfahren. Da alle Aufnahmen mit der gleichen Methode ausgewertet wurden, konnten wir diese kleinen Volumenunterschiede jedoch vernachlässigen (2, 46).

#### **4.2.1 Totaler zerebraler Blutfluss**

Als totalen zerebralen Blutfluss definierten wir die Summe der Flüsse durch beide Aa. carotides internae und durch beide Aa. vertebrales. Der TCBF lag in unserer Studienpopulation insgesamt zwischen 499 und 1.671 ml/min. Im Altersverlauf nahm der TCBF bei unseren Probanden nicht-linear ab ( $p < 0.0001$ ). Auch der Fluss durch jede einzelne der untersuchten Arterien nahm mit zunehmendem Alter nicht linear ab ( $p < 0.0001$ ). Unsere Studie ergab sowohl insgesamt als auch in jeder Altersgruppe einen jeweils höheren TCBF als in vorausgegangenen Studien. Wir berücksichtigten in unserer Studie Probanden im Alter von 3 bis 69 Jahren also auch Kinder und Jugendliche. In früheren Studien war dies bisher kaum der Fall, so untersuchten z.B. Vernooij et al. 2008 den TCBF von 892 Probanden, alle im Alter zwischen 60 und 91 Jahren mittels Phasenkontrast-MRT (83).

Die höchsten Werte des TCBF fanden wir im Alter zwischen 5 und 15 Jahren. Auch das Gesamtvolumen des Hirnparenchyms erreicht in diesem Alter den höchsten Wert. Das legt nahe, dass Durchblutung und Hirnvolumen voneinander abhängen. Das Hirnwachstum findet in der Kindheit statt und ist in der Adoleszenz weitgehend abgeschlossen (62, 83). In der Phase des Hirnwachstums waren in unserer Studie die Werte des TCBFs (1.168,6 ml/min) und des nTCBFs ( $0.9708 \text{ ml/min/cm}^3$ ) am höchsten.

Einige Studien zeigten mithilfe der Xenon-133-Inhalationsmethode bereits in den frühen 1980er Jahren eine Abnahme des TCBF mit zunehmendem Alter (30, 33, 55, 71). Buijs et al.

bestimmten in einer Untersuchung von 250 Personen zwischen 19 und 88 Jahren einen TCBF zwischen 748 ml/min und 474 ml/min (12). Doepp et al. untersuchten mittels Doppler-Sonographie 44 gesunde Probanden im Alter zwischen 20 und 79 Jahren. Die individuellen Werte des TCBF lagen zwischen 563 und 1004 ml/min und korrelierten hier nicht mit dem Alter (18). Im Rahmen der Rotterdam Scan Study untersuchten Vernooij et al. 892 Probanden zwischen 60 und 91 Jahren (Durchschnittsalter 67,5 Jahre) mittels Phasenkontrast-MRT. Die Probanden litten an verschiedenen chronischen Erkrankungen. Der durchschnittliche TCBF betrug 497,4 ml/min (83). Auch Van Es et al. zeigten dass ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem TCBF und dem Alter besteht. In ihrer Studie untersuchten sie Patienten zwischen 70 und 82 Jahren mit erhöhtem Cholesterinspiegel, Schlaganfall, TIA, Myokardinfarkt oder Gefäßoperation sowie mit mindestens einem kardiovaskulären Risikofaktor (81).

Im Gegensatz zu unseren Untersuchungen berücksichtigten frühere Studien vor allem ältere Probanden und Probanden mit verschiedenen Erkrankungen. Die geringere Altersspanne der Probanden kann im Gegensatz zu unserer Studie nur Veränderungen in diesem Zeitraum beschreiben. Auch könnte der TCBF vor allem bei vaskulären Erkrankungen pathologisch verändert sein. Wir untersuchten in unserer Studie daher ausschließlich gesunde Probanden in einer großen Altersspanne.

#### **4.2.2 Normalisierter zerebraler Blutfluss**

Als nTCBF bezeichneten wir den TCBF, adjustiert um das Gesamtvolumen des Gehirns. Unsere Studie zeigte, dass der nTCBF mit zunehmendem Alter nicht-linear ( $p < 0.0001$ ) abnimmt. Der TCBF nimmt dabei stärker ab als das Hirnvolumen.

In bisher durchgeführten Studien wird der nTCBF mehrheitlich als im Altersverlauf konstant beschrieben. Vorausgegangene Studien berücksichtigten aber bisher, wie oben diskutiert, vor allem ältere Personen bzw. Patienten mit einer dementiellen Entwicklung oder anderen Erkrankungen, die Einfluss auf die Durchblutung des Gehirns haben können.

Van Es et al. zeigten dass sich der normalisierte TCBF mit zunehmendem Alter nicht verändert. Allerdings untersuchten sie Patienten zwischen 70 und 82 Jahren. Diese Altersspanne erscheint zu gering, um eine ausreichende Aussage über die Altersabhängigkeit treffen zu können. Außerdem waren die untersuchten Probanden Patienten mit erhöhtem Cholesterinspiegel oder Zustand nach Schlaganfall, TIA, Myokardinfarkt oder Gefäßoperation sowie mit mindestens einem kardiovaskulären Risikofaktor (81). Auch Vernooij et al. zeigten in ihrer Studienpopulation dass der nTCBF mit dem Alter nicht abnimmt. Sie untersuchten 892 Probanden zwischen 60 und 91 Jahren mit

verschiedenen chronischen Erkrankungen. Auch hier ist die Altersspanne zu gering um die Altersabhängigkeit zu bewerten (83).

Im Rahmen der SMART-(Second Manifestations of ARterial disease-Magnetic Resonance study) Studie wurden 965 Patienten zwischen 48 und 68 Jahren mit symptomatischen atherosklerotischen Erkrankungen untersucht. In dieser Studienpopulation wurde ein Zusammenhang zwischen dem zerebralen Blutfluss und der Abnahme des Hirnvolumens beschrieben. Ein niedriger zerebraler Blutfluss stand im Zusammenhang mit einer höheren Ausprägung einer Parenchymatrophie (58).

Meltzer et al. beobachteten in einer Studie mit ausschließlich gesunden Probanden keine Veränderungen des nTCBF im Alter. Sie untersuchten hierfür 27 Probanden im Alter zwischen 19 und 76 Jahren. Für die Bestimmung des Hirnvolumens wurden MR-Aufnahmen verwendet. Für die Bestimmung des TCBFs nutzten sie hingegen die PET-CT, die eine Strahlenbelastung aufweist und aufgrund der anderen Methode zu unserer Studie nur bedingt vergleichbar ist (56).

Im Vergleich zu vorgenannten Studien haben wir zum einen ein größeres Altersspektrum und zum anderen ausschließlich neurologisch gesunde Probanden eingeschlossen. Unsere teilweise diskrepanten Ergebnisse könnten sich dadurch erklären lassen, dass bei verschiedenen neurologischen oder vaskulären Erkrankungen ein verminderter zerebraler Blutfluss zu erwarten ist als bei gesunden Probanden und zudem ein enges Altersspektrum bzw. eine niedrige Probandenzahl Effekte verdecken könnte.

In der Kindheit und frühen Adoleszenz nahm der nTCBF in unserer Studienpopulation am stärksten ab. In früheren Studien zum nTCBF wurden diese Altersgruppen bisher kaum berücksichtigt. Die stärkere Abnahme in der Kindheit könnte mit dem Hirnwachstum zusammenhängen. Der größte Teil des Hirnwachstums erfolgt in der frühen Kindheit während der ersten Lebensjahre. Daher könnte dafür auch die stärkste Hirndurchblutung benötigt werden. In einem Alter von 5 bis 10 Jahren erreicht das menschliche Gehirn die durchschnittliche Größe und das Gewicht des Erwachsenengehirns. Ab einem Alter von etwa 5 Jahren bis hin zur Adoleszenz zeigen beide Geschlechter nur geringe Veränderungen im Gesamthirnvolumen (13, 15, 27, 54, 67). Es ist naheliegend dass der erhöhte zerebrale Blutfluss in der frühen Kindheit mit dem Hirnwachstum zusammenhängt. Nachdem das Hirnwachstum größtenteils abgeschlossen ist, nimmt der zerebrale Blutfluss ab, da nun auch weniger Blut für Wachstum und Entwicklung benötigt wird. Muller et al. haben bereits einen Zusammenhang zwischen dem TCBF und der Abnahme des Hirnvolumens beschrieben. Ein niedriger TCBF stehe in Zusammenhang mit einer stärkeren Hirnvolumenminderung (58). Verringert sich die Hirndurchblutung, atrophiert mit der Zeit das Hirnvolumen. Andererseits kann die Durchblutung auch dadurch abnehmen, dass weniger Hirnmasse versorgt werden muss.

### **4.2.3 Abhängigkeit des Blutflusses vom Geschlecht**

In unserer Studie hatte das Geschlecht unabhängig vom Alter keinen signifikanten Effekt auf den nicht-normalisierten TCBF. Frauen ( $0.7464 \text{ ml/min/cm}^3$ ) hatten aber durchschnittlich einen höheren normalisierten TCBF als Männer ( $0.6642 \text{ ml/min/cm}^3$ ). Obwohl weibliche Probanden ein geringeres Gesamthirnvolumen haben zeigt der nTCBF dass die Hirndurchblutung insgesamt höher ist als bei männlichen Probanden. Dies wurde auch in anderen Studien gezeigt (83). Bei der Betrachtung von Geschlechtsunterschieden ist das Hirnvolumen ein wichtiger Aspekt, da Frauen durchschnittlich eine geringere Körpergröße haben. Mit der Berechnung des nTCBF können alters- oder geschlechtsspezifische Effekte besser beurteilt werden da eine Korrektur um das Hirnparenchymvolumen erfolgt. Der nTCBF ist daher wahrscheinlich der klinisch wichtigere Parameter, da er die Größenunterschiede zwischen männlichen und weiblichen Probanden berücksichtigt.

In der Literatur wird die Abhängigkeit des TCBF vom Geschlecht bisher unterschiedlich beschrieben. Buijs et al. fanden keine Unterschied zwischen den Geschlechtern (12). Vernooij et al. beobachteten in ihrer Studienpopulation hingegen, dass Frauen einen geringeren TCBF haben als Männer. In unserer Probandenpopulation fanden wir zwischen den Geschlechtern keine signifikanten Unterschiede der Flusswerte in den einzelnen Arterien und des Gesamtfluss, solange diese nicht auf das Hirnvolumen normalisiert wurden.

Der beobachtete Unterschied zwischen TCBF und nTCBF sollte beachtet werden, wenn geschlechtsspezifische Unterschiede bei kognitiven Fähigkeiten, Alterungsprozessen oder der Entwicklung von neurologischen Erkrankungen untersucht werden.

## **4.3 Limitationen der Studie**

Die vorliegende Studie weist einige Limitationen auf, die bei der Interpretation der Ergebnisse berücksichtigt werden müssen. Die Grenzen liegen vor allem in der Rekrutierung besonders junger und besonders alter Probanden. Wir führten alle Untersuchungen ohne Sedierung durch. Da die Untersuchung im MRT ruhiges Liegen erfordert, war es schwierig besonders junge Kinder zu rekrutieren und im MRT zu untersuchen. Auch die Rekrutierung von sehr alten Probanden stellte eine Limitation dar, da alle neurologischen und neurovaskulären Erkrankungen ein Ausschlusskriterium darstellten. So wurden ältere Probanden mit beginnenden dementiellen Erkrankungen oder zerebrovaskulären Vorerkrankungen von der Studienteilnahme ausgeschlossen. Da diese Erkrankungen im Alter häufig vorkommen, war es schwierig Probanden in fortgeschrittenen Alter zu rekrutieren. Wir untersuchten in unserer Studie ausschließlich gesunde Probanden. Dies

muss beim Betrachten der erhobenen Werte berücksichtigt werden, da die Selektion der Probanden möglicherweise nicht den durchschnittlichen Altersprozess abbildet, sondern den einer Auswahl besonders gesunder älterer Personen.

Die Probanden wurden vor allem aus dem Kreis der Kollegen, Familienangehörige, Freunde und Bekannte der Arbeitsgruppenmitglieder rekrutiert. Daher bestand der Probandenpool zum großen Teil aus Studenten, Akademikern oder Kindern von Akademikern. Mit einer Probandenzahl von insgesamt 148 gesunden Probanden im Alter von 3 bis 69 Jahren handelt sich die vorliegende Studie um eine vergleichsweise umfangreiche Studie. Auf Basis der Untersuchung einer Kohorte dieser Größe können zwar keine zu verallgemeinernden Normwerte abgeleitet werden, dennoch können die erhobenen Werte als Vergleichswerte gesunder Probanden dienen.

#### **4.4 Ausblick**

In der vorliegenden Arbeit wurden die Veränderungen des zerebralen Blutflusses im Altersverlauf in einer Gruppe von 148 Probanden untersucht.

In weiteren Studien sollte noch eine größere Zahl an Probanden berücksichtigt werden um daraus Referenzwerte ableiten zu können. In der vorliegenden Studie wurde jedes Gehirn manuell volumetriert, was einen großen Zeitaufwand bedeutet. Mit der Entwicklung von noch genaueren automatisierten Verfahren könnte die Auswertung beschleunigt werden und die Untersuchung von einer größeren Probandenpopulation ermöglicht werden.

In der vorliegenden Arbeit wurden die Veränderungen des normalisierten zerebralen Blutflusses im Altersverlauf bei gesunden Probanden untersucht. In weiteren Untersuchungen könnten die Veränderungen des nTCBF bei verschiedenen neurologischen Erkrankungen mit diesem Normkollektiv verglichen werden. So können mögliche Unterschiede evaluiert und dadurch neue Erkenntnisse zu den zugrundeliegenden Pathomechanismen gewonnen werden.

## 5 Zusammenfassung

Der zerebrale Blutfluss ist ein wichtiger diagnostischer Parameter bei vielen Krankheitsbildern wie z.B. bei zerebraler Ischämie, nach Schädelhirntraumata oder bei arteriovenösen Malformationen. Es ist aus Studien bekannt, dass die Hirndurchblutung bei Erwachsenen mit zunehmendem Alter abnimmt. Bei älteren Menschen ist der zerebrale Blutfluss mit dem Hirnvolumen assoziiert. Studien, die eine große Anzahl gesunder Probanden berücksichtigen und MR-basiert unter Einbeziehung des Hirnvolumens durchgeführt wurden, fehlten bisher. Es existieren daher auch keine MR-tomographischen Normwerte für den totalen zerebralen Blutfluss.

Ziel der vorliegenden Arbeit war es daher die Veränderungen des totalen zerebralen Blutflusses und die Abhängigkeit von Alter und Geschlecht sowie dessen Abhängigkeit vom Hirnvolumen MR-tomographisch zu untersuchen.

Die vorliegende klinisch-experimentelle Querschnittsstudie wurde zwischen 2008 und 2011 am Klinikum Großhadern der Ludwig-Maximilians-Universität München durchgeführt. Es wurden 148 neurologisch gesunde Probanden im Alter zwischen 3 und 69 Jahren eingeschlossen. Ausschlusskriterien waren das Vorliegen bzw. die Anamnese neurologischer Erkrankungen, chronische Kopfschmerzen oder ein Zustand nach einem Schädelhirntrauma aller Schweregrade. Die Probanden wurden in einem 3 Tesla Magnetresonanztomographen der Firma Siemens untersucht. Es wurde eine dreidimensionale T1-gewichtete MPRAGE-Sequenz als morphologische Sequenz aufgenommen sowie mit dem Herzzyklus synchronisierte Phasenkontrastsequenzen. Hierdurch konnten die Volumina des Hirnparenchyms, der grauen und der weißen Substanz, der arterielle Einstrom und der venöse Ausstrom für jeden Probanden bestimmt werden. Der totale zerebrale Blutfluss (total cerebral bloodflow= TCBF) wurde als arterieller Fluss durch die linke und rechte A. carotis interna und die linke und rechte A. vertebralis definiert. Die Bestimmung des TCBF erfolgte mit der Software MRicp 1.11.10 (Alperin Non-invasive Diagnostics (AND), Miami, USA). Die MRicp-Software ermöglichte eine pulsilitätsbasierte automatisierte Flussbestimmung basierend auf den Phasenkontrastsequenzen. Das Hirnvolumen wurde mittels der Software FSL und der Software 3D Slicer bestimmt. Die statistische Analyse erfolgte mittels linearer Regression.

Der TCBF betrug in unserem Probandenkollektiv zwischen 499 und 1671 ml/min. Im Altersverlauf nahm der Blutfluss dabei nicht-linear ab ( $p < 0.0001$ ). Das Geschlecht hatte keinen signifikanten Einfluss auf den TCBF.

Auch das gesamte Hirnparenchymvolumen nahm mit zunehmendem Alter ab ( $p < 0.0001$ ). Das galt auch für das Volumen der grauen Substanz, das Volumen der weißen Substanz nahm mit zunehmendem Alter nicht ab. Das Geschlecht hatte einen signifikanten Effekt auf das Hirnvolumen. Die männlichen Probanden hatten im Mittel sowohl ein größeres

Gesamthirnvolumen als auch ein größeres Volumen an weißer und grauer Substanz als die weiblichen Probanden.

Aus der Bestimmung des TCBFs und des Hirnvolumens wurde der normalisierte zerebrale Blutfluss (nTCBF) berechnet. Der nTCBF entspricht dem um das Hirnvolumen adjustierten zerebralen Blutfluss. Der nTCBF nahm mit zunehmendem Alter nicht-linear ( $p < 0.0001$ ) ab. Die Abnahme des totalen zerebralen Blutflusses ist dabei größer als die des Hirnvolumens. Frauen haben in unserem Probandenkollektiv durchschnittlich einen höheren nTCBF als Männer. Obwohl weibliche Probanden im Mittel sowohl einen geringeren TCBF und ein geringeres Volumen der grauen Substanz hatten, zeigte der nTCBF, dass die Hirndurchblutung insgesamt höher ist als bei männlichen Probanden.

Diese alters- und geschlechtsabhängigen Veränderungen müssen bei der Interpretation von MR-basierten Messungen des zerebralen Blutflusses berücksichtigt werden.

## 6 Abkürzungsverzeichnis

A.	= Arteria
Aa.	= Arteriae
BET	= Brain extraction tool
BF	= Blood flow, Blutfluss
BOLD	= Blood oxygen level dependent, abhängig vom Blutsauerstoffgehalt
CT	= Computertomographie
Ctr	= control, Kontrolle
FA	= Flip angle, Flipwinkel
fMRT	= Funktioneller Magnetresonanztomographie
FoV	= Field of view
GM	= Gray matter, graue Substanz
GMWM	= Gray matter white matter, graue Substanz und weiße Substanz
HF	= Hochfrequenz
ICA	= A. carotis interna
J	= Jahre
KK	= Kreuzkorrelation
LICA	= Linke A. carotis interna
LVA	= Linke A. vertebralis
LVJ	= Linke V. jugularis
MA	= Massachusetts
MPRAGE	= Magnetization Prepared Rapid Gradient Echo Imaging
MR	= Magnetresonanz
MRT	= Magnetresonanztomographie
PAT	= Parallel acquisition technique
PC-MRT	= Phasenkontrast-Magnetresonanztomographie
PET	= Positronenemissionstomographie
PUBS	= Pulsations-basierte-Segmentation
RICA	= Rechte A. carotis interna
ROI	= Region of interest
RVA	= Rechte A. vertebralis
RVJ	= Rechte V. jugularis
SPECT	= Einzel(single)photon- Emissionscomputertomographie
TA	= Acquisition time, Akquisitionszeit
TCBF	= Total cerebral blood flow, totaler zerebraler Blutfluss
TE	= Time to echo, Echozeit



TI	= Inversion time, Inversionszeit
TR	= Time to repeat, Repetitionszeit
V.	= Vena
VA	= A. vertebralis
VENC	= Velocity encoding, Geschwindigkeitskodierung
WM	= White matter, weiße Substanz

## 7 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Gefäßanatomie Überblick. Modifiziert aus DocCheck Flexikon (52).....	4
Abbildung 2: Mittsagittale Schicht einer MPRAGE-Sequenz .....	11
Abbildung 3: Schnittebene der Phasenkontrastsequenz .....	14
Abbildung 4: Phasenkontrastsequenz mit den angeschnittenen Gefäßen .....	14
Abbildung 5: Magnetom Verio der Firma Siemens Healthcare, Erlangen, Deutschland, im Klinikum Großhadern .....	19
Abbildung 6: Links: Pulsoxymeter zur Synchronisierung der Phasenkontrastmessung mit dem Herzschlag. Rechts: Kopf- und Halsspule zur Datenakquisition. ....	20
Abbildung 7: Links: Gefäßscout. Rechts: Phasenkontrastsequenz mit den angeschnittenen Gefäßen .....	22
Abbildung 8: Software MRicp zur Flussbestimmung durch die Halsgefäße .....	25
Abbildung 9: Markierte Gefäße in der MRicp Software .....	27
Abbildung 10: MRicp Report .....	28
Abbildung 11: Extraktion des Hirngewebes mithilfe des BET aus (23) .....	29
Abbildung 12: Software 3D Slicer (Version 3.6.4- beta) mit eingeladener MPRAGE- Sequenz .....	30
Abbildung 13: Masken vor und nach Bearbeitung mit 3D Slicer .....	31
Abbildung 14: Fluss durch die RICA im Altersverlauf bei männlichen (o und durchgezogene Linie) und weiblichen (Δ und gestrichelte Linie) Probanden .....	36
Abbildung 15: Fluss durch die LICA bei männlichen (o und durchgezogene Linie) und weiblichen (Δ und gestrichelte Linie) Probanden .....	38
Abbildung 16: Fluss durch die RVA bei männlichen (o und durchgezogene Linie) und bei weiblichen (Δ und gestrichelte Linie) Probanden .....	40
Abbildung 17: Fluss durch die LVA bei männlichen (o und durchgezogene Linie) und bei weiblichen (Δ und gestrichelte Linie) Probanden .....	41

Abbildung 18: TCBF bei männlichen (o und durchgezogene Linie) und bei weiblichen ( $\Delta$ und gestrichelte Linie) Probanden.....	43
Abbildung 19: Volumina der grauen Substanz bei männlichen (o und durchgezogene Linie) und bei weiblichen ( $\Delta$ und gestrichelte Linie) Probanden .....	45
Abbildung 20 Volumina der weißen Substanz bei männlichen (o und durchgezogene Linie) und bei weiblichen ( $\Delta$ und gestrichelte Linie) Probanden .....	47
Abbildung 21: Gesamtvolumen des Gehirns bei männlichen (o und durchgezogene Linie) und bei weiblichen ( $\Delta$ und gestrichelte Linie) Probanden .....	49
Abbildung 22: nTCBF bei männlichen (o und durchgezogene Linie) und bei weiblichen ( $\Delta$ und gestrichelte Linie) Probanden.....	51

## 8 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Untersuchungsprotokoll.....	21
Tabelle 2: Sequenzparameter (LOCALIZER=Localizer-Sequenz, MPRAGE=MPRAGE-Sequenz, PC-MRT=Phasenkontrastsequenz, MRV=Gefäßscoutsequenz, FoV=Field of view, TR=Repetitionszeit, TE=Echozeit, TA=Akquisitionszeit, FA=Flipwinkel, PAT=parallel acquisition technique, *hier ist TA abhängig von der Herzfrequenz). ....	23
Tabelle 3: Zusammenfassung der untersuchten Flussparameter .....	26
Tabelle 4: Zusammenfassung aller Fluss- und Volumenparameter (RICA=rechte A.carotis interna, LICA=linke A.carotis interna, RVA=rechte A.vertrebralis, LVA=linke A.vertrebralis, TCBF=totaler zerebraler Blutfluss, GMWM=Gesamthirnvolumen, GM=graue Substanz, WM=weiße Substanz, nTCBF=normalisierter totaler zerebraler Blutfluss) .....	33
Tabelle 5: Flusswerte durch die RICA der Probanden nach Altersgruppen.....	36
Tabelle 6: Flusswerte durch die RICA aller Probanden sowie getrennt der männlichen und der weiblichen Probanden.....	37
Tabelle 7: Flusswerte durch die LICA der Probanden nach Altersgruppen .....	38
Tabelle 8: Flusswerte durch die LICA aller Probanden sowie getrennt der männlichen und der weiblichen Probanden.....	39
Tabelle 9: Flusswerte durch die RVA der Probanden nach Altersgruppen .....	40
Tabelle 10: Flusswerte durch die RVA aller Probanden sowie getrennt der männlichen und der weiblichen Probanden.....	41
Tabelle 11: Flusswerte durch die LVA der Probanden nach Altersgruppen .....	42
Tabelle 12: Flusswerte durch die LVA aller Probanden sowie getrennt der männlichen und der weiblichen Probanden.....	42
Tabelle 13: TCBF der Probanden nach Altersgruppen .....	43
Tabelle 14: TCBF aller Probanden sowie getrennt der männlichen und weiblichen Probanden .....	44
Tabelle 15: Volumina der grauen Substanz der Probanden nach Altersgruppen .....	45

Tabelle 16: Volumina der grauen Substanz aller Probanden sowie getrennt der männlichen und der weiblichen Probanden .....	46
Tabelle 17: Volumina der weißen Substanz der Probanden nach Altersgruppen.....	47
Tabelle 18: Volumina der weißen Substanz aller Probanden sowie getrennt von männlichen und der weiblichen Probanden .....	48
Tabelle 19: Gesamtvolumen des Gehirns der Probanden nach Altersgruppen.....	49
Tabelle 20: Gesamtvolumen des Gehirns aller Probanden sowie getrennt der männlichen und der weiblichen Probanden .....	50
Tabelle 21: nTCBF der Probanden nach Altersgruppen .....	51
Tabelle 22: nTCBF aller Probanden sowie getrennt der männlichen und der weiblichen Probanden.....	52

## 9 Formelverzeichnis

Formel 1 Berechnung der Hirndurchblutung mittels eines Indikatorgases (Vol=Volumen, t=Zeit, $C_a$ =arterielle Fremdgaskonzentration, $C_v$ =hirnvenöse Fremdgaskonzentration) ..	5
Formel 2 Larmorgleichung ( $\omega$ =Larmorfrequenz, $\gamma$ =gyromagnetisches Verhältnis, $B_0$ =Hauptmagnetfeld) ..	9
Formel 3 Berechnung des flussinduzierte Phasenshifts $\Phi$ ( $\gamma$ =gyromagnetische Konstante, $\delta$ =zeitlicher Abstand der Gradientenpulse, $G$ =Integral des Gradienten, $v$ =Geschwindigkeit) ..	12

## 10 Literaturverzeichnis

1. Alperin N. MR-intracranial compliance and pressure: a method for noninvasive measurement of important neurophysiologic parameters. *Methods in enzymology*. 2004;386:323-349. Epub 2004/05/04.
2. Alperin N, Lee SH. PUBS: pulsatility-based segmentation of lumens conducting non-steady flow. *Magn Reson Med*. 2003;49(5):934-944. Epub 2003/04/22.
3. Axel L. Cerebral blood flow determination by rapid-sequence computed tomography: theoretical analysis. *Radiology*. 1980;137(3):679-686. Epub 1980/12/01.
4. Bakker CJ, Hartkamp MJ, Mali WP. Measuring blood flow by nontriggered 2D phase-contrast MR angiography. *Magnetic resonance imaging*. 1996;14(6):609-614. Epub 1996/01/01.
5. Bandorski D. In vivo Flußquantifizierung mittels MR-Phasenkontrastangiographie an stenotischen humanen Gefäßen. Inaugural-Dissertation im Fachbereich Humanmedizin. Marburg: Medizinisches Zentrum für Radiologie der Philipps-Universität Marburg; 2000.
6. Benedetti B, Charil A, Rovaris M, Judica E, Valsasina P, Sormani MP, et al. Influence of aging on brain gray and white matter changes assessed by conventional, MT, and DT MRI. *Neurology*. 2006;66(4):535-539. Epub 2006/03/01.
7. Bitar R, Leung G, Perng R, Tadros S, Moody AR, Sarrazin J, et al. MR pulse sequences: what every radiologist wants to know but is afraid to ask. *Radiographics : a review publication of the Radiological Society of North America, Inc.* 2006;26(2):513-537. Epub 2006/03/22.
8. Blatter DD, Bigler ED, Gale SD, Johnson SC, Anderson CV, Burnett BM, et al. Quantitative volumetric analysis of brain MR: normative database spanning 5 decades of life. *AJNR American journal of neuroradiology*. 1995;16(2):241-251. Epub 1995/02/01.
9. Blicher JU, Stagg CJ, O'Shea J, Ostergaard L, Macintosh BJ, Johansen-Berg H, et al. Visualization of altered neurovascular coupling in chronic stroke patients using multimodal functional MRI. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2012. Epub 2012/07/26.
10. Bruning R, Penzkofer H, Schopf U, Becker C, Mayer T, Spuler A, et al. Berechnungen des absoluten zerebralen Blutvolumens und des zerebralen Blutflusses mit der Elektronenstrahltomographie (EBT) bei akuten Ischämien. *Der Radiologe*. 1998;38(12):1054-1059. Epub 1999/02/05. Berechnungen des absoluten zerebralen Blutvolumens und des zerebralen Blutflusses mit der Elektronenstrahltomographie (EBT) bei akuten Ischämien.
11. Bryant DJ, Payne JA, Firmin DN, Longmore DB. Measurement of flow with NMR imaging using a gradient pulse and phase difference technique. *Journal of computer assisted tomography*. 1984;8(4):588-593. Epub 1984/08/01.

12. Buijs PC, Krabbe-Hartkamp MJ, Bakker CJ, de Lange EE, Ramos LM, Breteler MM, et al. Effect of age on cerebral blood flow: measurement with ungated two-dimensional phase-contrast MR angiography in 250 adults. *Radiology*. 1998;209(3):667-674. Epub 1998/12/09.
13. Caviness VS, Jr., Kennedy DN, Richelme C, Rademacher J, Filipek PA. The human brain age 7-11 years: a volumetric analysis based on magnetic resonance images. *Cerebral cortex* (New York, NY : 1991). 1996;6(5):726-736. Epub 1996/09/01.
14. Courchesne E, Chisum HJ, Townsend J, Cowles A, Covington J, Egaas B, et al. Normal brain development and aging: quantitative analysis at in vivo MR imaging in healthy volunteers. *Radiology*. 2000;216(3):672-682. Epub 2000/08/31.
15. De Bellis MD, Keshavan MS, Beers SR, Hall J, Frustaci K, Masalehdan A, et al. Sex differences in brain maturation during childhood and adolescence. *Cerebral cortex* (New York, NY : 1991). 2001;11(6):552-557. Epub 2001/05/29.
16. Dekaban ASS, D. Changes in brain weights during the span of human life: relation of brain weights to body heights and body weights. *Ann Neurol*. 1978;4(4):345-356. Epub 1978/10/01.
17. Di Tommaso MC. A comparative study of bipolar disorder and attention deficit hyperactivity disorder through the measurement of regional cerebral blood flow. *Journal of biological regulators and homeostatic agents*. 2012;26(1):1-6. Epub 2012/04/06.
18. Doepp F, Schreiber SJ, Brunecker P, Valdueza JM. Ultrasonographic assessment of global cerebral blood volume in healthy adults. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2003;23(8):972-977. Epub 2003/08/07.
19. Dumas A, Dierksen GA, Gurol ME, Halpin A, Martinez-Ramirez S, Schwab K, et al. Functional magnetic resonance imaging detection of vascular reactivity in cerebral amyloid angiopathy. *Ann Neurol*. 2012;72(1):76-81. Epub 2012/07/26.
20. Dumoulin CL, Hart HR, Jr. Magnetic resonance angiography. *Radiology*. 1986;161(3):717-720. Epub 1986/12/01.
21. Enzmann DR, Ross MR, Marks MP, Pelc NJ. Blood flow in major cerebral arteries measured by phase-contrast cine MR. *AJNR American journal of neuroradiology*. 1994;15(1):123-129. Epub 1994/01/01.
22. Ertl-Wagner B, Koerte I, Kuempfel T, Blaschek A, Laubender RP, Schick M, et al. Non-specific alterations of craniocervical venous drainage in multiple sclerosis revealed by cardiac-gated phase-contrast MRI. *Multiple sclerosis* (Houndmills, Basingstoke, England). 2011. Epub 2011/12/24.
23. FMRIB Software Library. <http://www.fmrib.ox.ac.uk/fsl/bet2/index.html>. 2008.



24. Frayne R, Rutt BK. Frequency response to retrospectively gated phase-contrast MR imaging: effect of interpolation. *J Magn Reson Imaging*. 1993;3(6):907-917. Epub 1993/11/01.
25. Ge Y, Grossman RI, Babb JS, Rabin ML, Mannon LJ, Kolson DL. Age-related total gray matter and white matter changes in normal adult brain. Part I: volumetric MR imaging analysis. *AJNR American journal of neuroradiology*. 2002;23(8):1327-1333. Epub 2002/09/12.
26. Gering DT, Nabavi A, Kikinis R, Hata N, O'Donnell LJ, Grimson WE, et al. An integrated visualization system for surgical planning and guidance using image fusion and an open MR. *J Magn Reson Imaging*. 2001;13(6):967-975. Epub 2001/05/31.
27. Giedd JN, Blumenthal J, Jeffries NO, Castellanos FX, Liu H, Zijdenbos A, et al. Brain development during childhood and adolescence: a longitudinal MRI study. *Nature neuroscience*. 1999;2(10):861-863. Epub 1999/09/24.
28. Good CD, Johnsrude IS, Ashburner J, Henson RN, Friston KJ, Frackowiak RS. A voxel-based morphometric study of ageing in 465 normal adult human brains. *NeuroImage*. 2001;14(1 Pt 1):21-36. Epub 2001/08/30.
29. Graf von Keyserlingk D. Neuroanatomie. In: Berlit P, editor. *Klinische Neurologie*. 2., aktualisierte Aufl. ed. Heidelberg: Springer; 2006. p. XVII, 1409 S.
30. Gur RC, Gur RE, Obrist WD, Skolnick BE, Reivich M. Age and regional cerebral blood flow at rest and during cognitive activity. *Archives of general psychiatry*. 1987;44(7):617-621. Epub 1987/07/01.
31. Gur RC, Mozley PD, Resnick SM, Gottlieb GL, Kohn M, Zimmerman R, et al. Gender differences in age effect on brain atrophy measured by magnetic resonance imaging. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1991;88(7):2845-2849. Epub 1991/04/01.
32. Hacke W, Poeck K. *Neurologie*. 13., vollst. überarb. Aufl. ed. Heidelberg: Springer; 2010. XXVI, 844 S. p.
33. Hartmann A, von Kummer R. Die atraumatische Messung der regionalen Gehirndurchblutung: Methodik und Zuverlässigkeitsprüfung. *Fortschritte der Neurologie-Psychiatrie*. 1983;51(2):57-68. Epub 1983/02/01. Die atraumatische Messung der regionalen Gehirndurchblutung: Methodik und Zuverlässigkeitsprüfung.
34. Hoeffner EG. Cerebral perfusion imaging. *Journal of neuro-ophthalmology : the official journal of the North American Neuro-Ophthalmology Society*. 2005;25(4):313-320. Epub 2005/12/13.
35. Hünnerbein R. Radiologische Verfahren. In: Reiser M, Kuhn F-P, Debus J, editors. *Radiologie*. 2. Auflage ed. Stuttgart: Thieme; 2006.

36. Ikram MA, van der Lugt A, Niessen WJ, Krestin GP, Koudstaal PJ, Hofman A, et al. The Rotterdam Scan Study: design and update up to 2012. *Eur J Epidemiol*. 2011;26(10):811-824. Epub 2011/10/18.
37. Ikram MA, Vrooman HA, Vernooij MW, van der Lijn F, Hofman A, van der Lugt A, et al. Brain tissue volumes in the general elderly population. The Rotterdam Scan Study. *Neurobiol Aging*. 2008;29(6):882-890. Epub 2007/01/24.
38. Inglese M, Adhya S, Johnson G, Babb JS, Miles L, Jaggi H, et al. Perfusion magnetic resonance imaging correlates of neuropsychological impairment in multiple sclerosis. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2008;28(1):164-171. Epub 2007/05/03.
39. Ito H, Kanno I, Fukuda H. Human cerebral circulation: positron emission tomography studies. *Annals of nuclear medicine*. 2005;19(2):65-74. Epub 2005/05/25.
40. Jenkinson M, Beckmann CF, Behrens TE, Woolrich MW, Smith SM. FSL. *NeuroImage*. 2012;62(2):782-790. Epub 2011/10/08.
41. Kauffmann G, Wunsch C, Schneider B. Röntgendiagnostik. In: Kauffmann GW, Moser E, Sauer R, editors. *Radiologie*. 3. Auflage ed. München: Elsevier; 2006.
42. Keihaninejad S, Heckemann RA, Fagiolo G, Symms MR, Hajnal JV, Hammers A. A robust method to estimate the intracranial volume across MRI field strengths (1.5T and 3T). *NeuroImage*. 2010;50(4):1427-1437. Epub 2010/02/02.
43. Kety SS, Schmidt CF. The nitrous oxide method for the quantitative determination of cerebral blood flow in man: theory, procedure and normal values. *The Journal of clinical investigation*. 1948;27(4):476-483. Epub 1948/07/01.
44. Kirkness CJ. Cerebral blood flow monitoring in clinical practice. *AACN clinical issues*. 2005;16(4):476-487. Epub 2005/11/05.
45. Klinke P, Kurtz, Silbernagl. *Physiologie*. 6., vollständig überarb. Aufl. ed. Stuttgart [u.a.]: Thieme; 2010. XII, 944 S. p.
46. Koerte I, Haberl C, Schmidt M, Pomschar A, Lee S, Rapp P, et al. Inter- and intra-rater reliability of blood and cerebrospinal fluid flow quantification by phase-contrast MRI. *J Magn Reson Imaging*. 2013. Epub 2013/02/02.
47. Koerte IK, Schankin CJ, Immler S, Lee S, Laubender RP, Grosse C, et al. Altered cerebrovenous drainage in patients with migraine as assessed by phase-contrast magnetic resonance imaging. *Investigative radiology*. 2011;46(7):434-440. Epub 2011/02/15.
48. Laub G, Gaa J, Drobnitzky M. Techniken der Magnetresonanztomographie. *electromedica*. 1998(66(2)):62-70.
49. Leenders KL, Perani D, Lammertsma AA, Heather JD, Buckingham P, Healy MJ, et al. Cerebral blood flow, blood volume and oxygen utilization. Normal values and effect of age. *Brain*. 1990;113 ( Pt 1):27-47. Epub 1990/02/01.

50. Marks MP, Pelc NJ, Ross MR, Enzmann DR. Determination of cerebral blood flow with a phase-contrast cine MR imaging technique: evaluation of normal subjects and patients with arteriovenous malformations. *Radiology*. 1992;182(2):467-476. Epub 1992/02/01.
51. Martin AJ, Friston KJ, Colebatch JG, Frackowiak RS. Decreases in regional cerebral blood flow with normal aging. *J Cereb Blood Flow Metab*. 1991;11(4):684-689. Epub 1991/07/01.
52. Mathies L. Circulus arteriosus cerebri [http://flexikon.doccheck.com/de/Circulus\\_arteriosus\\_cerebri2013](http://flexikon.doccheck.com/de/Circulus_arteriosus_cerebri2013) [cited 2013 09.07.2013].
53. Matsuda H. Cerebral blood flow and metabolic abnormalities in Alzheimer's disease. *Annals of nuclear medicine*. 2001;15(2):85-92. Epub 2001/07/13.
54. Matsuzawa J, Matsui M, Konishi T, Noguchi K, Gur RC, Bilker W, et al. Age-related volumetric changes of brain gray and white matter in healthy infants and children. *Cerebral cortex* (New York, NY : 1991). 2001;11(4):335-342. Epub 2001/03/30.
55. Melamed E, Lavy S, Bentin S, Cooper G, Rinot Y. Reduction in regional cerebral blood flow during normal aging in man. *Stroke*. 1980;11(1):31-35. Epub 1980/01/01.
56. Meltzer CC, Cantwell MN, Greer PJ, Ben-Eliezer D, Smith G, Frank G, et al. Does cerebral blood flow decline in healthy aging? A PET study with partial-volume correction. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*. 2000;41(11):1842-1848. Epub 2000/11/18.
57. Mueller EA, Moore MM, Kerr DC, Sexton G, Camicioli RM, Howieson DB, et al. Brain volume preserved in healthy elderly through the eleventh decade. *Neurology*. 1998;51(6):1555-1562. Epub 1998/12/17.
58. Muller M, van der Graaf Y, Algra A, Hendrikse J, Mali WP, Geerlings MI. Carotid atherosclerosis and progression of brain atrophy: the SMART-MR study. *Ann Neurol*. 2011;70(2):237-244. Epub 2011/06/16.
59. Nayler GL, Firmin DN, Longmore DB. Blood flow imaging by cine magnetic resonance. *Journal of computer assisted tomography*. 1986;10(5):715-722. Epub 1986/09/01.
60. Pelc LR, Pelc NJ, Rayhill SC, Castro LJ, Glover GH, Herfkens RJ, et al. Arterial and venous blood flow: noninvasive quantitation with MR imaging. *Radiology*. 1992;185(3):809-812. Epub 1992/12/01.
61. Pelc NJ, Bernstein MA, Shimakawa A, Glover GH. Encoding strategies for three-direction phase-contrast MR imaging of flow. *J Magn Reson Imaging*. 1991;1(4):405-413. Epub 1991/07/01.
62. Pfefferbaum A, Mathalon DH, Sullivan EV, Rawles JM, Zipursky RB, Lim KO. A quantitative magnetic resonance imaging study of changes in brain morphology from infancy to late adulthood. *Arch Neurol*. 1994;51(9):874-887. Epub 1994/09/01.

63. Pieper S, Halle M, Kikinis R. 3D Slicer. IEEE International Symposium on Biomedical Imaging ISBI 2004. 2004:632-635.
64. Pieper S, Kikinis R. <http://www.slicer.org>. 2012.
65. Pieper S, Lorensen B, Schroeder W, Kikinis R. The NA-MIC Kit: ITK, VTK, Pipelines, Grids and 3D Slicer as an Open Platform for the Medical Image Computing Community. Proc IEEE Intl Symp on Biomedical Imaging ISBI. 2006:698-701.
66. Popescu V, Battaglini M, Hoogstrate WS, Verfaillie SC, Sluimer IC, van Schijndel RA, et al. Optimizing parameter choice for FSL-Brain Extraction Tool (BET) on 3D T1 images in multiple sclerosis. *NeuroImage*. 2012;61(4):1484-1494. Epub 2012/04/10.
67. Reiss AL, Abrams MT, Singer HS, Ross JL, Denckla MB. Brain development, gender and IQ in children. A volumetric imaging study. *Brain*. 1996;119 ( Pt 5):1763-1774. Epub 1996/10/01.
68. Resnick SM, Pham DL, Kraut MA, Zonderman AB, Davatzikos C. Longitudinal magnetic resonance imaging studies of older adults: a shrinking brain. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*. 2003;23(8):3295-3301. Epub 2003/04/30.
69. Royston P, Altman, D. G. Regression using fractional polynomials of continuous covariates: parsimonious parametric modelling (with discussion). *Applied Statistics* 1994;43, 3 429–467.
70. Schoening M, Walter J, Scheel P. Estimation of cerebral blood flow through color duplex sonography of the carotid and vertebral arteries in healthy adults. *Stroke*. 1994;25(1):17-22. Epub 1994/01/01.
71. Shaw TG, Mortel KF, Meyer JS, Rogers RL, Hardenberg J, Cutaia MM. Cerebral blood flow changes in benign aging and cerebrovascular disease. *Neurology*. 1984;34(7):855-862. Epub 1984/07/01.
72. Shenton ME, Hamoda HM, Schneiderman JS, Bouix S, Pasternak O, Rath Y, et al. A review of magnetic resonance imaging and diffusion tensor imaging findings in mild traumatic brain injury. *Brain imaging and behavior*. 2012;6(2):137-192. Epub 2012/03/23.
73. Siemens AG. *Magnete, Spins und Resonanzen. Eine Einführung in die Grundlagen der Magnetresonanztomographie*. 2003.
74. Siemens AG. *MR- Glossar*. 2008.
75. Smith SM, Jenkinson M, Woolrich MW, Beckmann CF, Behrens TE, Johansen-Berg H, et al. Advances in functional and structural MR image analysis and implementation as FSL. *NeuroImage*. 2004;23 Suppl 1:S208-219. Epub 2004/10/27.
76. Song T, Angelini E, Mensh B, Laine A. Comparison study of clinical 3D MRI brain segmentation evaluation. Conference proceedings : Annual International Conference of the

IEEE Engineering in Medicine and Biology Society IEEE Engineering in Medicine and Biology Society Conference. 2004;3:1671-1674. Epub 2007/02/03.

77. Spilt A, Weverling-Rijnsburger AW, Middelkoop HA, van Der Flier WM, Gussekloo J, de Craen AJ, et al. Late-onset dementia: structural brain damage and total cerebral blood flow. *Radiology*. 2005;236(3):990-995. Epub 2005/07/15.

78. Spritzer CE, Pelc NJ, Lee JN, Evans AJ, Sostman HD, Riederer SJ. Rapid MR imaging of blood flow with a phase-sensitive, limited-flip-angle, gradient recalled pulse sequence: preliminary experience. *Radiology*. 1990;176(1):255-262. Epub 1990/07/01.

79. Steiger HJ, Aaslid R, Stooss R. Dynamic computed tomographic imaging of regional cerebral blood flow and blood volume. A clinical pilot study. *Stroke*. 1993;24(4):591-597. Epub 1993/04/01.

80. Terry RD, DeTeresa R, Hansen LA. Neocortical cell counts in normal human adult aging. *Ann Neurol*. 1987;21(6):530-539. Epub 1987/06/01.

81. van Es AC, van der Grond J, ten Dam VH, de Craen AJ, Blauw GJ, Westendorp RG, et al. Associations between total cerebral blood flow and age related changes of the brain. *PLoS One*. 2010;5(3):e9825. Epub 2010/03/31.

82. van Raamt AF, Appelman AP, Mali WP, van der Graaf Y. Arterial blood flow to the brain in patients with vascular disease: the SMART Study. *Radiology*. 2006;240(2):515-521. Epub 2006/07/26.

83. Vernooij MW, van der Lugt A, Ikram MA, Wielopolski PA, Vrooman HA, Hofman A, et al. Total cerebral blood flow and total brain perfusion in the general population: the Rotterdam Scan Study. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2008;28(2):412-419. Epub 2007/07/12.

84. Vorstrup S, Hemmingsen R, Henriksen L, Lindewald H, Engell HC, Lassen NA. Regional cerebral blood flow in patients with transient ischemic attacks studied by Xenon-133 inhalation and emission tomography. *Stroke*. 1983;14(6):903-910. Epub 1983/11/01.

85. Weishaupt D, Köchli VD, Marinček B. Wie funktioniert MRI? Eine Einführung in Physik und Funktionsweise der Magnetresonanzbildgebung. 5. Auflage ed. Heidelberg: Springer; 2006. XI, 145 S. p.

86. Wintermark M, Lepori D, Cotting J, Roulet E, van Melle G, Meuli R, et al. Brain perfusion in children: evolution with age assessed by quantitative perfusion computed tomography. *Pediatrics*. 2004;113(6):1642-1652. Epub 2004/06/03.

87. Woolrich MW, Jbabdi S, Patenaude B, Chappell M, Makni S, Behrens T, et al. Bayesian analysis of neuroimaging data in FSL. *NeuroImage*. 2009;45(1 Suppl):S173-186. Epub 2008/12/09.

88. Wurzinger G, Aumüller, . Duale Reihe Anatomie. 2., überarb. Aufl. ed. Stuttgart: Thieme; 2010. XVI, 1218 S. p.

89. Yao H, Fujishima M. Cerebral blood flow and metabolism in silent brain infarction and related cerebrovascular disorders. *Annals of medicine*. 2001;33(2):98-102. Epub 2001/05/01.
90. Yun S, White L. MRI volumetric analysis techniques, including hippocampus extraction, based on data from the Honolulu Asia Aging Study (HAAS). *Ethnicity & disease*. 2010;20(1 Suppl 1):S1-104-106. Epub 2010/06/04.

## **11 Danksagung**

Der schönste Teil der Arbeit ist sicher der Dank an alle ohne die diese Arbeit nicht hätte entstehen können.

Mein Dank geht zunächst an Prof. Dr. med. Dr. h. c. Maximilian Reiser, für die Möglichkeit, in seinem Institut promovieren zu dürfen.

Bei meiner Doktormutter Frau Prof. Dr. med. Birgit Ertl-Wagner bedanke ich mich sehr herzlich für die Überlassung dieses spannenden Themas und der so freundlichen und familiären Betreuung und Unterstützung.

Mein ganz besonderer Dank gilt meiner Betreuerin Prof. Dr. med. Inga Koerte für die hervorragende Betreuung und die fachliche, freundschaftliche und vor allem konstruktive Unterstützung während der gesamten Dauer. Eine bessere Betreuung hätte ich mir zu keiner Zeit vorstellen können.

Ich danke Paula Pelavin (Psychiatry Neuroimaging Laboratory, Department of Psychiatry, Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School, Boston, MA, USA) für die Unterstützung bei der Auswertung der Hirnvolumina.

Darüber hinaus danke ich der ganzen Arbeitsgruppe, vor allem Barbara Fisch, Marc Mühlmann, Andreas Pomschar und Denise Steffinger, für die Unterstützung.

Sehr herzlich danke ich auch Herrn Dipl.-Verw.wiss., MPH Rüdiger Laubender (Institut für medizinische Informationsverarbeitung, Biometrie und Epidemiologie) für die Unterstützung bei der statistischen Auswertung.

Mein großer Dank geht an Tobias Altenrichter für die Unterstützung bei dieser Arbeit.

Und nicht zuletzt danke ich meinen Eltern, Dr.med. Ingo Eisert und Christina Jaron-Eisert für ihre Unterstützung in jeder erdenklichen Hinsicht.

# Eidesstattliche Versicherung

Eisert, Eva Christina

Ich erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema

## Der zerebrale Blutfluss im Altersverlauf- Eine Untersuchung mittels Magnetresonanztomographie

Selbstständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schriftum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

CH- Laufenburg, den 11. April 2015

Eva Christina Eisert